

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 220**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/US2010/038525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10790003 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2443123**

54 Título: **Inhibidores de moléculas pequeñas de tirosina cinasa del bazo (SYK)**

30 Prioridad:

**15.06.2009 US 187212 P**  
**15.06.2009 US 187204 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.09.2017**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**1180 Veterans Boulevard**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JING;**  
**SINGH, RAJINDER;**  
**GOFF, DANE y**  
**KINOSHITA, TAISEI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 632 220 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de moléculas pequeñas de tirosina cinasa del bazo (SYK).

## Antecedentes

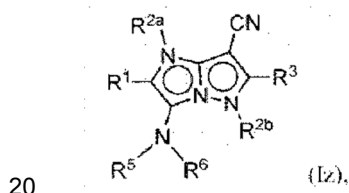
5 La tirosina cinasa del bazo (Syk) es una proteína-tirosina cinasa intracelular que se expresa ampliamente en células hematopoyéticas del sistema inmune y células de linajes epiteliales. La Syk está implicada en la transducción de señales de receptores de inmunoglobulina inactivados, como receptores Fc $\gamma$  y receptores de Fc $\epsilon$ . La Syk también está implicada en la señalización desencadenada por receptores para G-CSF, IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-15, diversas quimiocinas, IL-1 y eritropoyetina. Por lo tanto, la Syk es un mensajero prolífico en diversas vías de transducción de señales. La Syk media respuestas celulares diversas, incluidas la proliferación, la diferenciación y la fagocitosis.

## Compendio

15 La presente descripción se refiere a compuestos útiles como inhibidores de Syk y por lo tanto útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de Syk. La presente descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procedimientos para preparar estos compuestos y a intermedios útiles en estos procedimientos.

Las estructuras químicas ilustrativas se dan a conocer a través de la descripción. A modo de ejemplo, dichos compuestos se representan mediante las siguientes fórmulas.

La Fórmula Ia se expone a continuación:



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

25 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; y donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

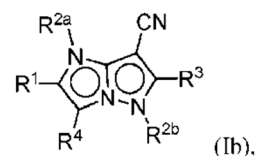
30 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

35 R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

o su sal o estereoisómero.

La Fórmula Ib se expone a continuación:



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

5 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

10 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino o -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

15 o una de sus sales o estereoisómeros.

#### Definiciones

Los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. Cualquiera de los términos no definidos tienen los significados reconocidos en la técnica.

20 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada de monorradales, p. ej., que tiene entre 1 y 40 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono o entre 1 y 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

25 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena de alquilo se han reemplazado opcionalmente con un heteroátomo tales como -O-, -N-, -S-, -S(O)<sub>n</sub>- (en donde n es 0 a 2), -NR- (en donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

35 El término "alquilenos" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que usualmente tiene entre 1 y 40 átomos de carbono, más usualmente 1 a 10 átomos de carbono e incluso más usualmente 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (p. ej., -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), y similares.

40 El término "alquilenos sustituido" se refiere a un grupo alquilenos como se define en este documento, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena de alquilenos se han reemplazado opcionalmente con un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)<sub>n</sub>- (en donde n es 0 a 2), -NR- (en donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "alcano" se refiere a un grupo alquilo y un grupo alquilenos, como se describe en este documento.

El término "aralquilo" se refiere a los grupos -alquilen-arilo y -alquilenos sustituido-arilo en donde el alquilenos, alquilenos sustituido y arilo son como se definen en este documento.

50 El término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo-O-, alquenilo-O-, cicloalquilo-O-, cicloalquenilo-O- y alquinilo-O-, en donde alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alquinilo son como se definen en este documento.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquilo sustituido-O-, alquenilo sustituido-O-, cicloalquilo sustituido-O-, cicloalquenilo sustituido-O- y alquinilo sustituido-O- en donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en este documento.

El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en donde el alcoxi se define en este documento.

- 5 El término "haloalcoxi" se refiere al grupo alquilo-O- en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo e incluyen, a modo de ejemplo, grupos tales como trifluorometoxi y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se describió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tales como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

- 10 El término "acilo" se refiere a los grupos HC(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalquenilo-C(O)-, cicloalquenilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)- y heterociclo-C(O)- en donde el alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son como se definen en este documento.

- 15 El término "acilamino" hace referencia a los grupos -NRC(O)alquilo, -NRC(O)alquilo sustituido, -NRC(O)cicloalquilo, -NRC(O) cicloalquilo sustituido, -NRC(O)alquenilo, -NRC(O)alquenilo sustituido, -NRC(O)alquinilo, -NRC(O)alquinilo sustituido, -NRC(O)arilo, -NRC(O)arilo sustituido, -NRC(O)heteroarilo, -NRC(O)heteroarilo sustituido, -NRC(O)heterociclo y -NRC(O)-heterociclo sustituido en donde R es hidrógeno o alquilo, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en este documento.

- 20 El término "aminoacilo" o "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido y en donde cada R se une para formar, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en este documento.

- 25 El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo sustituido-C(O)O-, alquenilo-C(O)O-, alquenilo sustituido-C(O)O-, alquinilo-C(O)O-, alquinilo sustituido-C(O)O-, arilo-C(O)O-, arilo sustituido-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo sustituido-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo sustituido-C(O)O-, heterociclo-C(O)O- y heterociclo sustituido-C(O)O-en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en este documento.

- 30 El término "oxiacilo" o "éster carboxílico" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclo y -C(O)O-heterociclo sustituido en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido son como se definen en este documento.

- 35 El término "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo, en donde alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son como se definen en este documento.

- 40 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NRC(O)OR, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclo, en donde el alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son como se definen en este documento.

45 El término "alquenilo" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 40 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos 1 sitio (p. ej., de 1-6 sitios) de insaturación de vinilo.

- 50 El término "alquenilo sustituido" hace referencia a un grupo alquenilo como se define en este documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "alquinilo" se refiere a un monorrádical de un hidrocarburo insaturado que tiene entre 2 y 40 átomos de carbono, entre 2 y 20 átomos de carbono o entre 2 y 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos 1 sitio (p. ej., entre 1-6 sitios) de insaturación de acetileno (triple enlace).

5 El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo según se define en este documento que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, o entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

15 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, siempre que por lo menos un R no sea hidrógeno. Cuando un R es hidrógeno y el otro R es alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en este documento alquilamino. Cuando R y R' son alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en este documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un monoamino sustituido, se entiende que uno de los grupos

20 R es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un diamino sustituido, se entiende que ninguno de los grupos R es hidrógeno.

El término "azido" hace referencia al grupo -N<sub>3</sub>.

El término "ciano" hace referencia al grupo -CN.

El término "nitro" hace referencia al grupo -NO<sub>2</sub>.

25 El término "arilo" hace referencia a un grupo carbocíclico aromático insaturado entre 6 y 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antrilo). Los arilos ilustrativos incluyen fenilo, naftilo y similares. A menos que la definición del sustituyente arilo limite a algo distinto, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo. Arilo sustituido incluye sustituyentes de un anillo arilo que juntos forman un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido. El término "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con sustituyentes.

40 El término "ariloxi" se refiere al grupo arilo-O- en el que el grupo arilo es como se define en este documento, incluidos grupos arilo opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria. El término "ariloxi sustituido" se refiere a grupos arilo sustituido-O-.

El término "carboxilo" o "carboxi" hace referencia a -COOH o sus sales.

El término "oxo" hace referencia al grupo =O.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares simples tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras anulares múltiples tales como adamantilo y similares.

50 El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen entre 1 y 5 sustituyentes, o entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

El término "espirocicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro (la unión está formada por un solo átomo que es el único miembro común de los anillos).

5 El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno cíclicos de 4 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico y por lo menos un punto de insaturación interna. Los ejemplos de grupos cicloalqueno adecuados incluyen, por ejemplo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclooct-3-enilo y similares.

10 El término "cicloalqueno sustituido" se refiere a grupos cicloalqueno que tiene entre 1 y 5 sustituyentes o entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

15 El término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" de "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, dentro de por lo menos un anillo (si hay más de un anillo). A menos que la definición del sustituyente heteroarilo limite a algo distinto, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo. Heteroarilo sustituido incluye sustituyentes de un anillo heteroarilo que juntos forman un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido. El término "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del mismo grupo de sustituyentes definidos para el arilo sustituido.

35 El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alqueno-heteroarilo en donde el alqueno y el heteroarilo se definen en este documento. Dichos grupos heteroaralquilo se ejemplifican con piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo y similares.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo y el término "heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heteroarilo sustituido, en donde heteroarilo y heteroarilo sustituido son como se definen en este documento.

40 El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterocicliolo" se refiere a un grupo saturado o insaturado de monorradical que tiene un solo anillo o múltiples anillos de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, p. ej., de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno dentro del anillo. A menos que la definición del sustituyente heterocíclico se limite a otra cosa, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, o 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, oxo, tioceto, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo. El término "heterociclo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterocicliolo sustituido" se refiere a grupos heterocicliolo que están sustituidos con 1 a 5 de los mismos sustituyentes como se define para el cicloalquilo sustituido.

El término "heterocicleno" se refiere al grupo dirradical formado a partir de un heterociclo, como se define en la presente memoria.

55 El término "heterociclioloxi" se refiere al grupo -O-heterocicliolo y la expresión "heterociclioloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heterocicliolo sustituido en el que el heterocicliolo y el heterocicliolo sustituido son como se definen en este documento.

El término "tioI" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio" o "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-alquilo.

El término "alquiltio sustituido" o "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo, en donde el arilo es como se definió anteriormente.

- 5 El término "ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-arilo sustituido, en donde el arilo sustituido es como se definió anteriormente.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo, en donde el heteroarilo es como se definió anteriormente.

El término "heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido, en donde el heteroarilo sustituido es como se definió anteriormente.

- 10 El término "heterociclitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo y "heterociclitio sustituido" se refiere al grupo heterociclilo -S-sustituido, en donde el heterociclo y el heterociclo sustituido se definieron anteriormente.

El término "heterociclioxi" se refiere al grupo heterociclilo-O- y "heterociclioxi sustituido" se refiere al grupo heterocicli-O- sustituido en donde heterociclilo y heterociclilo sustituido se definieron anteriormente.

- 15 El término "cicloalquiltio" se refiere al grupo -S-cicloalquilo y "cicloalquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido, en donde el cicloalquilo y el cicloalquilo sustituido son como se definieron anteriormente.

El término "tioceto" se refiere al grupo =S.

- 20 En cuanto a cualquiera de los grupos descritos en este documento que contiene uno o más sustituyentes, se entiende, desde ya, que dichos grupos no contienen ningún patrón de sustitución estéricamente impráctico y/o sintéticamente no factible. Además, los compuestos en cuestión incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

De modo similar, se entiende que las definiciones anteriores no tienen como fin incluir patrones de sustituciones impermisibles (p. ej., meilo sustituido con 5 grupos fluoro o un grupo hidroxialfa hasta insaturación etenífica o acetilénica). El experto en la técnica conoce dichos patrones de sustitución impermisibles.

- 25 Los compuestos en cuestión pueden exhibir estereoisomería en virtud de la presencia de uno o más centros asimétricos o quirales en los compuestos. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y sus mezclas. La ilustración de los compuestos puede incluir sus estereoisómeros. Ciertos compuestos contienen átomos de carbono sustituidos en forma asimétrica. Dichos átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica pueden resultar en las composiciones que tienen mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono sustituido en forma asimétrica particular o un estereoisómero individual. En consecuencia, se incluyen las mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, enantiómero sencillo, además de diastereómeros sencillos de los compuestos. Los términos "S" y "R", tal como se emplean en la presente memoria, se definen por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Los enantiómeros deseados se pueden obtener por síntesis quiral de materiales de partida quirales comercialmente disponibles por métodos conocidos en la técnica, o se pueden obtener a partir de mezclas de los enantiómeros, separando el enantiómero deseado usando técnicas conocidas.
- 30
- 35

Los compuestos pueden además exhibir isomería geométrica. Los isómeros geométricos incluyen las formas cis y trans de los compuestos de la invención que tienen los restos alquenoilo o alquenoilenilo. Las realizaciones abarcan los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y sus mezclas.

- 40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administrar a un paciente, tal como un mamífero (p. ej., sales que tienen seguridad mamífera aceptable para un esquema de administración determinado). Dichas sales pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

- 45 El término "su sal" significa un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza con un catión, tal como un catión de metal o un catión orgánico y similares. Si corresponde, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque no se requiere para las sales de compuestos intermedios que no tienen como fin la administración a un paciente.

- 50 El término "solvato", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, metanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se ha de apreciar que la expresión "o su sal o solvato o estereoisómero" tiene como fin incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de estereoisómeros de un compuesto en cuestión.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita.

10 El término "tratar" o "tratamiento", tal como se emplea en la presente memoria, significa tratar o tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente, tal como un mamífero (particularmente en un paciente que se sospecha que tiene una afección) que incluye: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o afección, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente; (b) paliar la enfermedad o afección, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección en un paciente, (c) suprimir la enfermedad o afección, es decir, demorar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección en un paciente.

#### Descripción detallada

15 La presente descripción se refiere a compuestos útiles como inhibidores de Syk y por lo tanto útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de Syk. Esta descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procedimientos.

20 Antes de describir en más detalle la presente invención, se debe entender que la presente invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, dado que dichas realizaciones pueden, desde ya, variar. También se ha de entender que la terminología empleada en la presente memoria tiene como propósito describir las realizaciones particulares solamente.

25 Se ha de observar que tal como se emplean en la presente memoria y en las reivindicaciones anejas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto exija claramente algo distinto. También se ha de observar que las reivindicaciones pueden bosquejarse de manera tal de excluir cualquier elemento opcional. Como tal, este enunciado intenta ser un antecedente para uso de dicha terminología exclusiva como "exclusivamente", "solamente" y similares en relación con el enunciado de los elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa".

30 Si se describe un intervalo de valores, se entiende que cada valor interviniente, hasta el décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior y el límite inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o interviniente en ese intervalo indicado, se incluye dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también se abarcan dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Si el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen alguno de esos límites incluidos, o ambos, también se incluyen en la invención.

35 Las publicaciones analizadas en este documento se exponen solamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Lo expuesto en el presente documento no deberá interpretarse como una admisión de que la presente invención no está autorizada a anteceder a dicha publicación en función de la invención anterior. Asimismo, las fechas las publicaciones expuestas pueden ser diferentes de las fechas de las publicaciones reales, que pueden necesitar confirmarse de manera independiente.

40 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien se puede emplear también cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos aquí en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en este documento describen y revelan los métodos y/o materiales relacionados con las publicaciones citadas.

45 Excepto que se defina otra cosa, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones en general se implementan de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas citadas y analizadas en la presente memoria. Véase, p. ej., London, Organic Chemistry, cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith and March. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions. Mechanisms, and Structure. Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.

La nomenclatura utilizada en la presente memoria para nombrar los compuestos en cuestión se ilustra en los Ejemplos de este documento. Esta nomenclatura en general deriva del uso del software AutoNom comercial (MDL, San Leandro, Calif.).

Realizaciones representativas



Los siguientes sustituyentes y valores están destinados a proveer Ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones. Estos valores representativos tienen como fin definir e ilustrar dichos aspectos y realizaciones. En este sentido, la representación de que se prefiere un valor particular o sustituyente no tiene como fin en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes, a menos que se indique concretamente.

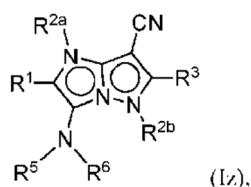
- 5 Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, en consecuencia, las realizaciones se refieren a mezclas racémicas: estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas de estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. El experto en la técnica entiende que cuando se muestra o nombra un estereoisómero particular, las cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones, a menos que se indique otra cosa, siempre que la utilidad deseada de la composición como un todo no se elimine por la presencia de dichos otros isómeros.

En las siguientes estructuras, o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup> está presente para satisfacer los requerimientos de valencia. Para satisfacer los requerimientos de valencia del anillo, cuando R<sup>2a</sup> está presente, R<sup>2b</sup> está ausente. Alternativamente, cuando R<sup>2b</sup> está presente, R<sup>2a</sup> está ausente.

- 15 Las composiciones de la presente descripción incluyen los compuestos de la fórmula Iz que se muestran a continuación. Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente descripción también contemplan los compuestos de las fórmulas Iz.

Fórmula Iz

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (Iz):



- 20 en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

- 25 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo; y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

- 30 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

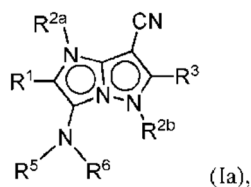
R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

- 35 o una de sus sales o estereoisómeros.

Las composiciones de la presente descripción incluyen compuestos de las fórmulas Ia-Xa, que se muestran a continuación. Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente descripción también contemplan los compuestos de las fórmulas Ia-Xa.

Fórmula Ia

- 40 En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (Ia):



en donde

$R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

- 5  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

- 10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

$R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo y heteroaralquilo;

- 15 o una de sus sales o estereoisómeros.

En la fórmula la,  $R^1$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

- 20 En determinados casos, en la fórmula la,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

- 25 En determinados casos, en la fórmula la,  $R^1$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

- 30 En la fórmula la,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se pueden seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En determinadas realizaciones, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

- 35 En ciertos casos, en la fórmula la,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

- 40 En la fórmula la,  $R^3$  se puede seleccionar entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

- 45 En determinados casos, en la fórmula la,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula la,  $R^3$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

En la fórmula Ia,  $R^5$  se puede seleccionar entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

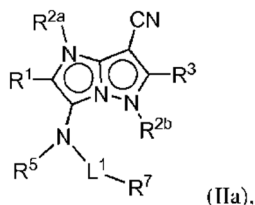
En la fórmula Ia,  $R^6$  se puede seleccionar entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo y heteroaralquilo.

En determinados casos, en la fórmula Ia,  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y acilo. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  es acilo. En determinados casos,  $R^6$  es hidrógeno.

En ciertos casos, en la fórmula Ia,  $R^6$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre acilamino y aciloxi. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre aralquilo y heteroaralquilo.

Fórmula IIa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (IIa):



en donde

$R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

$L^1$  es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-C(O)-$  o  $-C(O)-(CH_2)_n-$ ;

$n$  es un entero entre uno y cinco; y

$R^7$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En la fórmula IIa,  $R^1$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

En determinados casos, en la fórmula IIa,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IIa,  $R^1$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

En la fórmula IIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En

5 determinados casos, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

10 En ciertos casos, en la fórmula IIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

15 En la fórmula IIa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

20 En determinados casos, en la fórmula IIa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IIa,  $R^3$  se selecciona entre alquenilo, alquenilo sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

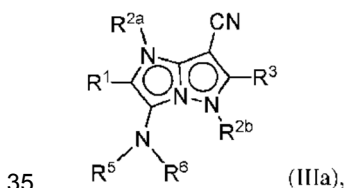
En la fórmula IIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

25 En la fórmula IIa,  $L^1$  es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-C(O)-$  o  $-C(O)-(CH_2)_n-$ , en donde n es un entero entre uno y cinco. En determinados casos,  $L^1$  es  $-(CH_2)_n-$ . En determinados casos,  $L^1$  es  $-C(O)-$ . En determinados casos,  $L^1$  es  $-C(O)-(CH_2)_n-$ . En determinados casos, n es uno. En determinados casos, n es dos. En determinados casos, n es tres. En determinados casos, n es cuatro. En determinados casos, n es cinco.

30 En la fórmula IIa,  $R^7$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^7$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En determinados casos,  $R^7$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinados casos,  $R^7$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido.

#### Fórmula IIIa

EN uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (IIIa):



en donde

$R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

40  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

45  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

$R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En la fórmula IIIa,  $R^1$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

5 En determinados casos, en la fórmula IIIa,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

10 En ciertos casos, en la fórmula IIIa,  $R^1$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  es heteroarilo. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

15 En la fórmula IIIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

20 En ciertos casos, en la fórmula IIIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

En la fórmula IIIa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

30 En determinados casos, en la fórmula IIIa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

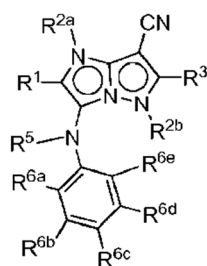
35 En ciertos casos, en la fórmula IIIa,  $R^3$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido, y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

En la fórmula IIIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

40 En la fórmula IIIa,  $R^6$  puede seleccionarse entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido.

Fórmula IVa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de la fórmula (IVa):



(IVa),

en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

5 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

10 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

15 R<sup>6a</sup> y R<sup>6e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub>, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

20 R<sup>6c</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

25 R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

30 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

35 o una de sus sales o estereoisómeros.

En la fórmula IVa, R<sup>1</sup> puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

40 En determinados casos, en la fórmula IVa, R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos, R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

45 En ciertos casos, en la fórmula IVa, R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>1</sup> se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>1</sup> se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>1</sup> se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

50 En la fórmula IVa, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2a</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2b</sup>. En determinados casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

55

- 5 En ciertos casos, en la fórmula IVa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.
- En la fórmula IVa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.
- 10 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.
- 15 En ciertos casos, en la fórmula IVa,  $R^3$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido, y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.
- En la fórmula IVa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.
- 20 En la fórmula IVa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub>, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarboniloxi, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcóxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 25 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub> y alcoxi sustituido. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  son hidrógeno.
- En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino y amino sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcóxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclioxi. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 30 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6c}$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarboniloxi, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcóxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 35 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarboniloxi, halógeno, hidroxilo, tiol, alquiltio, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarboniloxi, halógeno, hidroxilo, tiol, alquiltio, heterociclo y heterociclo sustituido. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, halógeno, tiol, alquiltio, heterociclo y heterociclo sustituido. En ciertos casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, y halógeno.
- 40 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarboniloxi, halógeno, hidroxilo, tiol, alquiltio.
- 45 En determinados casos, en la fórmula IVa,  $R^{6b}$  y  $R^{6d}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino

sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarboniloxi, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxi-amino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En determinados casos, en la fórmula IVa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol, y alquiltio sustituido. En determinados casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro y carboxilo. En determinados casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo y halógeno.

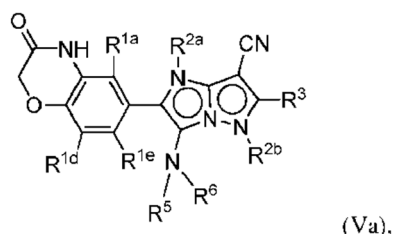
En determinados casos, en la fórmula IVa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En la fórmula IVa, cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros.

En determinados casos, en la fórmula IVa, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos unos a los otros se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o carbociclo sustituido. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6-8 miembros. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

Fórmula Va

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de la fórmula (Va):



en donde

R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup>, y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxi-amino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo, o

en donde R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocicilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y



R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 5 En la fórmula Va, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En determinados casos, en la fórmula Va, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> son hidrógeno.

- 15 En determinados casos, en la fórmula Va, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo y alcoxycarbonilamino. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociclioltio. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

- 25 En la fórmula Va, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros. En determinados casos, en la fórmula Va, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o carbociclo sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros. Por ejemplo, en ciertos casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

- 35 En la fórmula Va, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2a</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2b</sup>. En determinados casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

- 40 En ciertos casos, en la fórmula Va, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

En la fórmula Va, R<sup>3</sup> puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

- 50 En determinados casos, en la fórmula Va, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido.

- 55 En ciertos casos, en la fórmula Va, R<sup>3</sup> se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido y carboxilo. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

En la fórmula Va, R<sup>5</sup> puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En determinados casos, R<sup>5</sup> es alquilo. En determinados casos, R<sup>5</sup> es alquilo o alquilo sustituido.

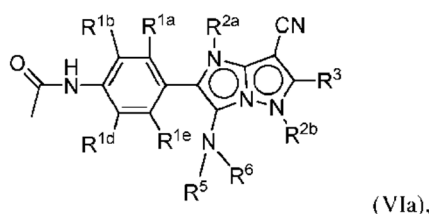
En la fórmula Va, R<sup>6</sup> puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

En ciertos casos, en la fórmula Va, R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, aralquilo y heteroaralquilo. En ciertos casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, aralquilo y heteroaralquilo. En ciertos casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido.

En determinados casos, en la fórmula Va, R<sup>6</sup> se selecciona entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, y cicloalqueno sustituido. En determinados casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En determinados casos, R<sup>6</sup> se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

Fórmula VIa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de la fórmula (VIa):



en donde

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros; o

en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R<sup>6</sup> se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En la fórmula VIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido,

aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En determinados casos, en la fórmula VIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup>, y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> son hidrógeno.

En determinados casos, en la fórmula VIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup>, y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi y alcocarbonilamino. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociclioltio. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup>, y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En la fórmula VIa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros. En determinados casos, en fórmula VIa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbocíclico o carbocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros. Por ejemplo, en ciertos casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

En la fórmula VIa, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros. En determinados casos, en la fórmula VIa, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o carbociclo sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros. Por ejemplo, en determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

En la fórmula VIa, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocicliolo, aralquilo, y heteroaralquilo; en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2a</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2b</sup>. En determinados casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocicliolo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula VIa, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterocicliolo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

En la fórmula VIa, R<sup>3</sup> puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

En determinados casos, en la fórmula VIa, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula VIa, R<sup>3</sup> se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido y carboxilo. En ciertos casos, R<sup>3</sup> se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

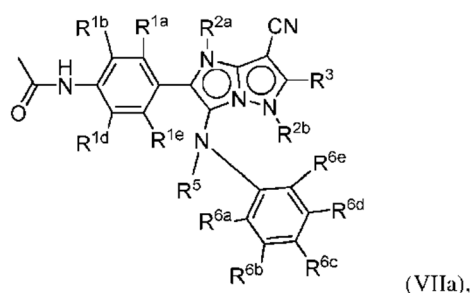
En la fórmula VIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

En la fórmula VIa,  $R^6$  puede seleccionarse entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

En determinados casos, en la fórmula VIa,  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

#### Fórmula VIIa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (VIIa):



en donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros; o

en donde  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido; y

$R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

$R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

- 5 R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

10 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 15 En la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclioltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

20 En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> son hidrógeno.

- 25 En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi y alcocarbonilamino. En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociclioltio. En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi. En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

- 35 En la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros. En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o carbociclo sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros. Por ejemplo, en determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

- 40 En la fórmula VIIa, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 5-10 miembros. En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o carbociclo sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5-8 miembros. Por ejemplo, en ciertos casos, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

- 50 En la fórmula VIIa, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocicliolo, aralquilo, y heteroaralquilo; en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2a</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2b</sup>. En determinados casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocicliolo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

- 5 En ciertos casos, en la fórmula VIIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.
- En la fórmula VIIa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.
- 10 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.
- 15 En ciertos casos, en la fórmula VIIa,  $R^3$  se selecciona entre alquenilo, alquenilo sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.
- En la fórmula VIIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.
- 20 En la fórmula VIIa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub>, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 25 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub> y alcoxi sustituido. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  son hidrógeno.
- En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino y amino sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterocicliloxi. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 30 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6c}$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 35 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol y alquiltio sustituido. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro y carboxilo. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo y halógeno. En ciertos casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi y halógeno.
- 40 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol y alquiltio sustituido. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro y carboxilo. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo y halógeno. En ciertos casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi y halógeno.
- 45 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol y alquiltio sustituido. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro y carboxilo. En determinados casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo y halógeno. En ciertos casos,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi y halógeno.
- 50 En determinados casos, en la fórmula VIIa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 55 En la fórmula VIIa,  $R^{6b}$  y  $R^{6d}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi,

heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

5 En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol y alquilitio sustituido. En determinados casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, y carboxilo. En determinados casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo y halógeno. En ciertos casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acilamino y halógeno.

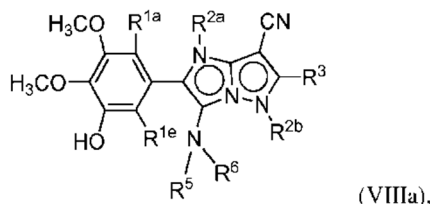
10 En determinados casos, en la fórmula VIIa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

15 En la fórmula VIIa, cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros.

20 En determinados casos, en la fórmula VIIa, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o carbocíclico sustituido. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6-8 miembros. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

#### 25 Fórmula VIIIa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (VIIIa):



en donde

30 R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

35 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

40 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

45 R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

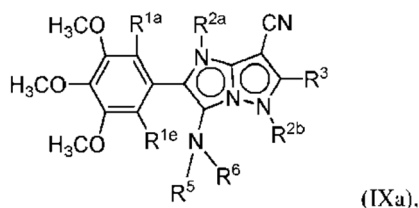
o una de sus sales o estereoisómeros.

- En la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, y alcoxi sustituido. En determinados casos,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  son hidrógeno.
- En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi y alcoxicarbonilamino. En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociclitio. En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi. En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- En la fórmula VIIIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.
- En ciertos casos, en la fórmula VIIIa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.
- En la fórmula VIIIa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.
- En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.
- En ciertos casos, en la fórmula VIIIa,  $R^3$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.
- En la fórmula VIIIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.
- En la fórmula VIIIa,  $R^6$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.
- En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^6$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido.
- En determinados casos, en la fórmula VIIIa,  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.



## Fórmula IXa

En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (IXa):



en donde

- 5  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclitio, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

- 15  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

- 20  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclitio, heterociclitio sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 25 En la fórmula IXa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

- 30 En determinados casos, en la fórmula IXa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido. En determinados casos,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  son hidrógeno.

- 35 En determinados casos, en la fórmula IXa,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo y alcocarbonilamino. En determinados casos,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociclitio. En determinados casos,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi. En determinados casos,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

- 45 En la fórmula IXa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclitio, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclitio. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan

independientemente entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

5 En ciertos casos, en la fórmula IXa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

10 En la fórmula IXa,  $R^3$  pueden seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

15 En determinados casos, en la fórmula IXa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IXa,  $R^3$  se selecciona entre alqueno, alqueno sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

20 En la fórmula IXa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

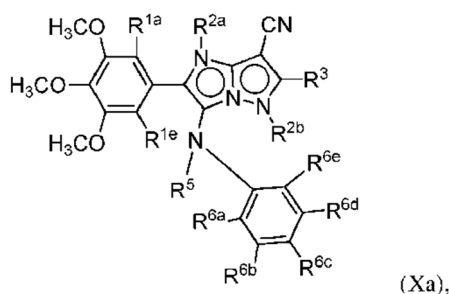
En la fórmula IXa,  $R^6$  puede seleccionarse entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

25 En determinados casos, en la fórmula IXa,  $R^6$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y acilo. En determinados casos,  $R^6$  es acilo. En determinados casos,  $R^6$  es alquilo o alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  es hidrógeno.

30 En determinados casos, en la fórmula IXa,  $R^6$  puede seleccionarse entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido. En determinados casos,  $R^6$  puede seleccionarse entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido. En determinados casos,  $R^6$  puede seleccionarse entre aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

Fórmula Xa

35 En uno de sus aspectos de composición, las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (Xa):



en donde

40  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, carboxilo, tior, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

5 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

10 R<sup>6a</sup> y R<sup>6e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

15 R<sup>6c</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

20 R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo C<sub>2-10</sub> sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

30 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

35 En la fórmula Xa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tialcoxilo, tialcoxilo sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

40 En determinados casos, en la fórmula Xa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo y alcoxilo sustituido. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> son hidrógeno.

45 En determinados casos, en la fórmula Xa, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi y alcoxycarbonilamino. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tialcoxilo, tialcoxilo sustituido, ariltio, heteroariltio y heterociciltio. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociciloxi. En determinados casos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

55 En la fórmula Xa, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2a</sup>. En determinados casos, está presente R<sup>2b</sup>. En determinados casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre

hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

5 En ciertos casos, en la fórmula Xa,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

10 En la fórmula Xa,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

15 En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula Xa,  $R^3$  se selecciona entre alquenilo, alquenilo sustituido y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

20 En la fórmula Xa,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

25 En la fórmula Xa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub>, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocixarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcocixamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

30 En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>2-10</sub>, alquilo sustituido, alcoxi C<sub>2-10</sub>, y alcoxi sustituido. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  son hidrógeno.

35 En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino y amino sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcocixamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. En ciertos casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi y heterociclitoxi. En determinados casos,  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

40 En la fórmula Xa,  $R^{6c}$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcocixamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

50 En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, halógeno, hidroxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido. En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, halógeno, tiol, alquiltio, heterociclo, heterociclo sustituido.

En determinados casos, en la fórmula Xa,  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

55 En la fórmula Xa,  $R^{6b}$  y  $R^{6d}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo C<sub>2-10</sub> sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido,

aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxio, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En determinados casos, en la fórmula Xa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo C<sub>2-10</sub> sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol y alquiltio sustituido. En determinados casos, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo C<sub>2-10</sub> sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino y halógeno.

10 En determinados casos, en la fórmula Xa, R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

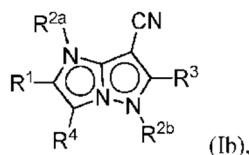
15 En la fórmula Xa, cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros.

20 En determinados casos, en la fórmula Xa, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6-8 miembros. En determinados casos, cualquiera de dos R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros.

25 Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente descripción también contemplan los compuestos de las fórmulas Ib-VIIb que se muestran a continuación.

#### Fórmula Ib

Las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (Ib):



en donde

30 R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclico, heterociclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

35 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclico, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino o -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

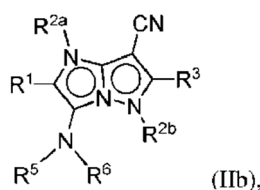
40 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido; y

R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclico, heterociclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

#### 45 Fórmula IIb

Las presentes realizaciones dan a conocer un compuesto de fórmula (IIb):



en donde

5  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

15  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

20 En las fórmulas Ib y IIb,  $R^1$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

25 En determinados casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

En ciertos casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^1$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre heterociclilo y heterociclilo sustituido. En ciertos casos,  $R^1$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo, alquilo y alquilo sustituido.

30 En las fórmulas Ib y IIb,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2a}$ . En determinados casos, está presente  $R^{2b}$ . En determinados casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo y arilo sustituido.

35 En ciertos casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre heteroarilo y heterociclilo. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre acilo, acilamino, aciloxi. En ciertos casos,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre aralquilo y heteroaralquilo.

40 En las fórmulas Ib y IIb,  $R^3$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

45 En determinados casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, acilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo

sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^3$  es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos,  $R^3$  es arilo o arilo sustituido.

En ciertos casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^3$  se selecciona entre alquenoilo, alquenoilo sustituido, y carboxilo. En ciertos casos,  $R^3$  se selecciona entre acilamino, aminoacilo, aciloxi y oxiacilo.

- 5 En las fórmulas Ib y IIb,  $R^5$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En determinados casos,  $R^5$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo. En determinados casos,  $R^5$  es alquilo o alquilo sustituido.

En las fórmulas Ib y IIb,  $R^6$  puede seleccionarse entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi.

En determinados casos, en las fórmulas Ib y IIb,  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y acilo. En determinados casos,  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y acilo. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre arilo y arilo sustituido. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. En cierto caso,  $R^6$  se selecciona entre aralquilo, heteroaralquilo. En ciertos casos,  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y acilo.

En la fórmula Ib,  $R^4$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino o  $-NR^5R^6$ . En determinados casos,  $R^4$  es  $-NR^5R^6$ . En determinados casos,  $R^4$  es hidrógeno. En determinados casos,  $R^4$  es amino. En determinados casos,  $R^4$  puede seleccionarse entre alquilo y alquilo sustituido.

Un grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^3$  es hidrógeno y  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$  es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, alquilo sustituido y acilo.

Otro grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido y acilo.

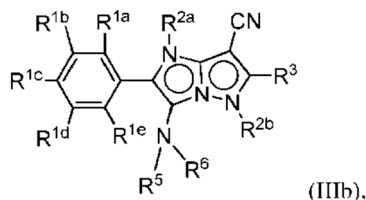
Otro grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^1$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, alquilo sustituido y acilo.

Otro grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^1$  y  $R^6$  son arilo o arilo sustituido.

Otro grupo de compuestos de interés son los compuestos de las fórmulas Ib y IIb, en donde  $R^1$  es arilo o arilo sustituido, y  $R^6$  es acilo.

### 35 Fórmula IIIb

Ciertos compuestos de interés tienen la fórmula Ib en donde  $R^4$  es  $-NR^5R^6$  y  $R^1$  es un grupo fenilo sustituido. Los ejemplos particulares de dichos compuestos tienen la fórmula IIIb:



en donde

- 40  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-NH$ - $SO$ -alquilo,  $-NH$ - $SO$ -arilo,  $-NH$ - $SO$ -heteroarilo,  $-NH$ - $SO_2$ -alquilo,  $-NH$ - $SO_2$ -arilo y  $-NH$ - $SO_2$ -heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

5  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

10  $R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

$R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

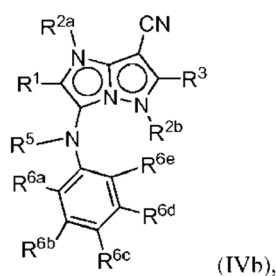
15 En determinados casos de la fórmula IIIb,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ , y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminocarboniloxi, alcocarbonilamino, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo, amino y amino sustituido.

25 En determinados casos de la fórmula IIIb,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ , y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquiltio, alquiltio sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclo, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo, amino y amino sustituido.

En determinados casos de la fórmula IIIb, cualquiera de dos de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido de 5-6 miembros.

Fórmula IVb

30 Ciertos compuestos de interés tienen la fórmula Ib en donde  $R^4$  es  $-NR^5R^6$  y  $R^6$  es un grupo fenilo sustituido. Los ejemplos particulares de dichos compuestos tienen la fórmula IVb:



en donde

35  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilenos sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

40  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y



$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ , y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

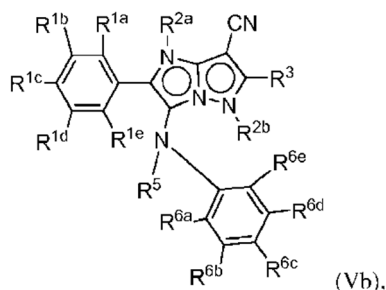
En determinados casos de la fórmula IVb,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ , y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, aminoacilo, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo, -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo, amino y amino sustituido.

En determinados casos de la fórmula IVb,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, aminoacilo, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, hidroxiamino, alcoxiamino, amino y amino sustituido.

En determinados casos de la fórmula IVb, cualquiera de dos de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido de 6 miembros.

#### Fórmula Vb

Ciertos compuestos de interés tienen la fórmula Ib en donde  $R^4$  es  $-NR^5R^6$  y  $R^1$  y  $R^6$  son grupos fenilo sustituidos. Los ejemplos particulares de dichos compuestos tienen la fórmula Vb:



en donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ , y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

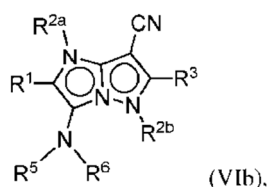
5 R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

10 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

Fórmula VIb

15 Ciertos compuestos de interés tienen la fórmula Ib en donde R<sup>4</sup> es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y R<sup>1</sup> se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido. Los ejemplos particulares de dichos compuestos tienen la fórmula VIb:



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido;

20 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclico, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

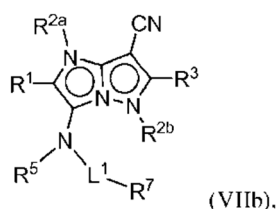
25 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclico, heterociclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

30 Fórmula VIIb

Ciertos compuestos de interés tienen la fórmula (Ib) en donde R<sup>4</sup> es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es aralquilo o heteroaralquilo. Los ejemplos particulares de dichos compuestos tienen la fórmula (VIIb):



en donde

35 R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclico, heterociclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

5 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-; y

R<sup>7</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido;

10 o una de sus sales o estereoisómeros.

Los compuestos particulares de interés se muestran en la tabla siguiente. La Tabla 1 expone los detalles de los sustituyentes ilustrativos para los compuestos de la siguiente fórmula:

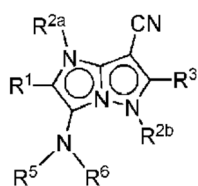


Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1		H	--	H	H	
2		H	--	H	H	
3		H	--	H	H	
4		H	--	H	H	
5		H	--	H	H	

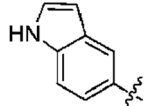
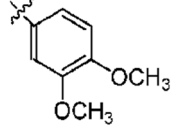
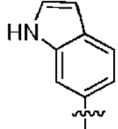
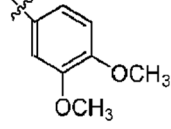
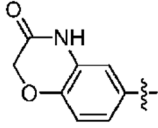
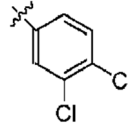
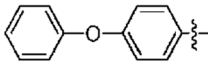
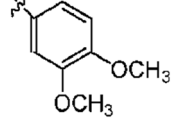
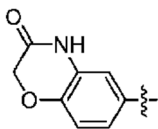
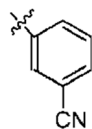
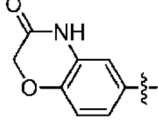
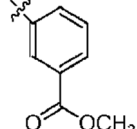
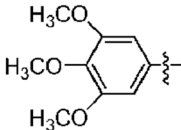
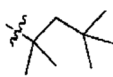

Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
6		H	--	H	H	
7		H	--	H	H	
8		H	--	H	H	
9		H	--	H	H	
10		H	--	H	H	
11		H	--	H	H	
12		H	--	H	H	

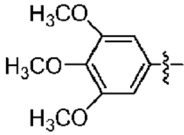
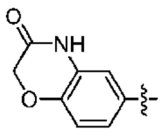
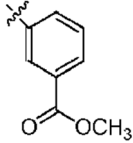
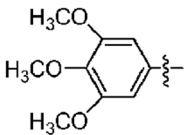
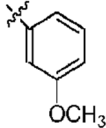
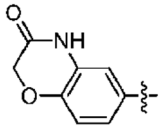
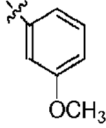
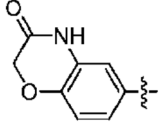
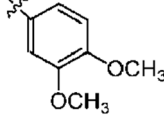
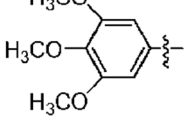
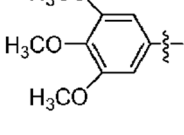
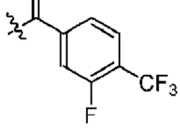
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
13		H	--	H	H	
14		H	--	H	H	
15		H	--	H	H	
16		H	--	-CH <sub>3</sub>	H	
17		H	--	H	H	H
18		H	--	H	H	
19		H	--	H	H	

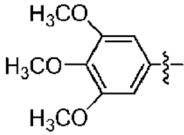
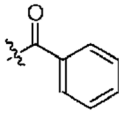
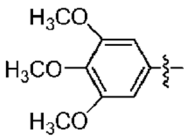
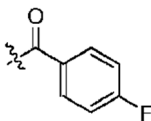
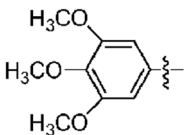
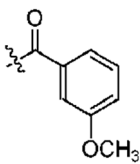
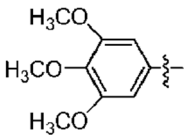
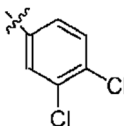
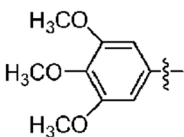
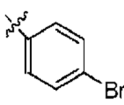
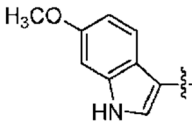
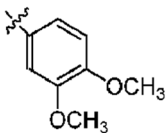
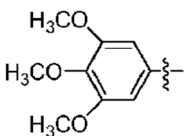
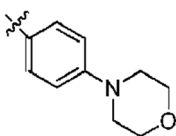
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
20		H	--	H	H	
21		H	--	H	H	
22		H	--	H	H	
23		H	--	H	H	
24		H	--	H	H	
25		H	--	H	H	
26		H	--	H	H	

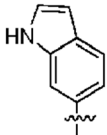
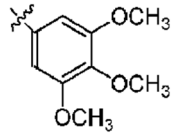
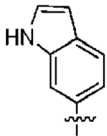
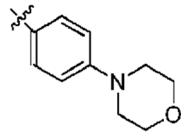
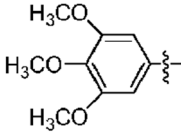
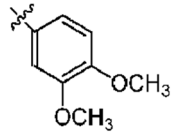
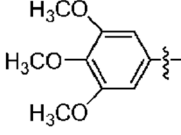
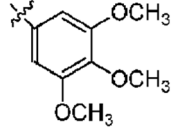
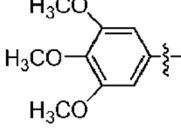
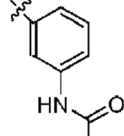
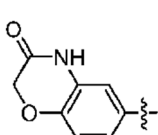
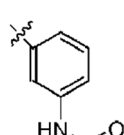
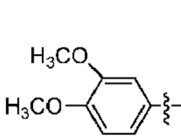
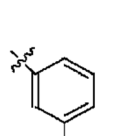
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
27		H	--	H	H	
28		H	--	H	H	
29		H	--	H	H	
30		H	--	H	H	
31		H	--	H	H	
32		H	--	H	H	
33		H	--	H	H	

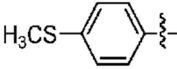
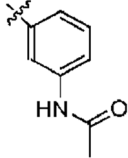
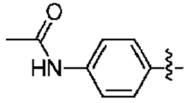
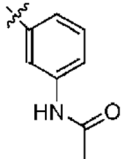
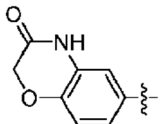
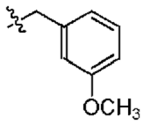
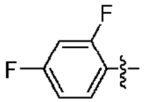
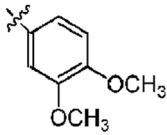
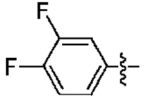
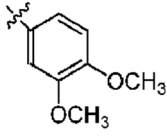
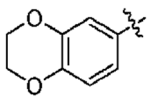
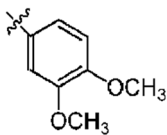
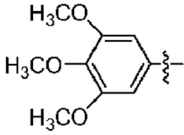
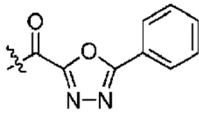
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
34		H	--	H	H	
35		H	--	H	H	
36		H	--	H	H	
37		H	--	H	H	
38		H	--	H	H	
39		H	--	H	H	
40		H	--	H	H	



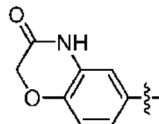
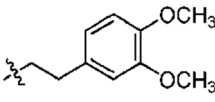
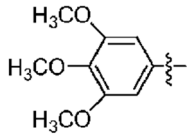
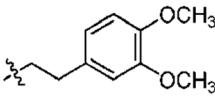
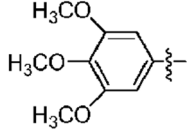
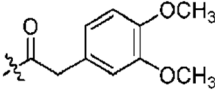
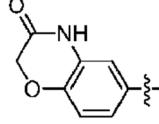
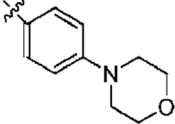
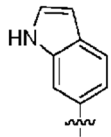
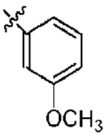
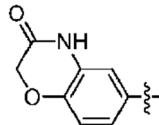
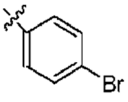
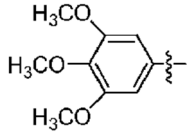
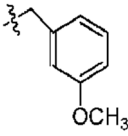
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
41		H	--	H	H	
42		H	--	H	H	
43		H	--	H	H	
44		H	--	H	H	
45		H	--	H	H	
46		H	--	H	H	
47		H	--	H	H	

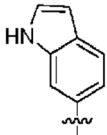
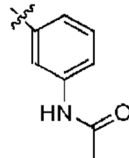
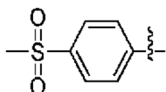
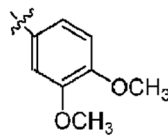
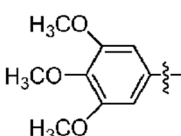
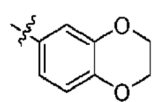
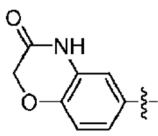
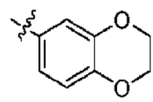
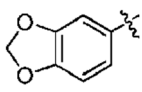
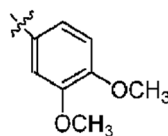
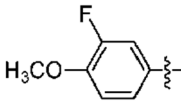
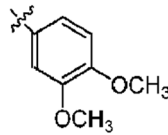
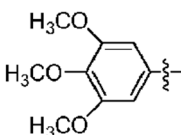
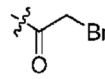
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
48		H	--	H	H	
49		H	--	H	H	
50		H	--	H	H	
51		H	--	H	H	
52		H	--	H	H	
53		H	--	H	H	
54		H	--	H	H	

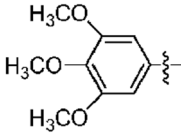
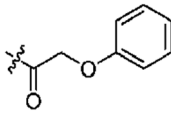
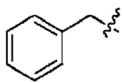
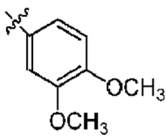
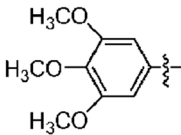
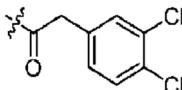
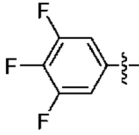
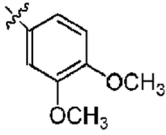
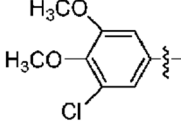
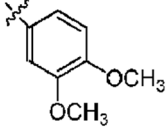
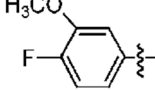
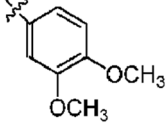
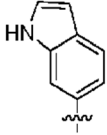
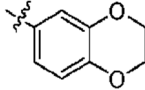
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
55		H	--	H	H	
56		H	--	H	H	
57		H	--	H	H	
58		H	--	H	H	
59		H	--	H	H	
60		H	--	H	H	
61		H	--	H	H	

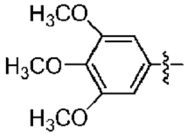
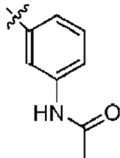
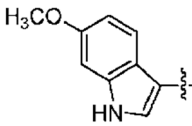
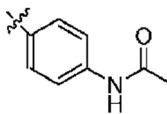
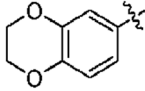
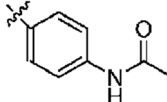
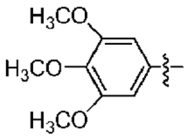
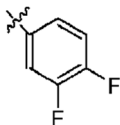
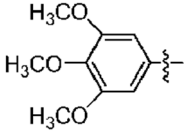
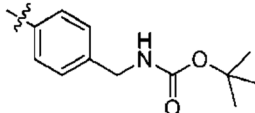
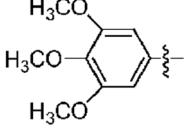
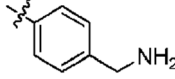
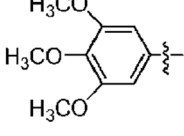
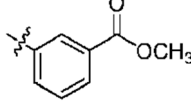
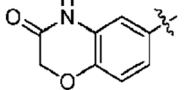
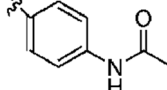
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
62		H	--	H	H	
63		H	--	H	H	
64		H	--	H	H	
65		H	--	H	H	
66		H	--	H	H	
67		H	--	H	H	
68		H	--	H	H	

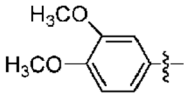
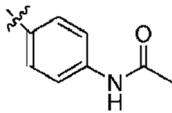
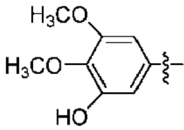
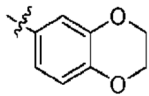
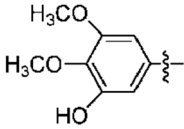
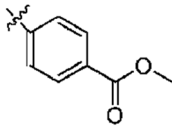
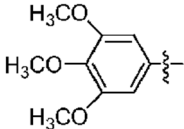
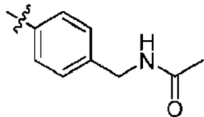
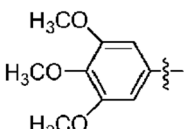
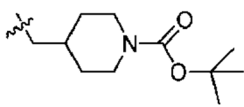
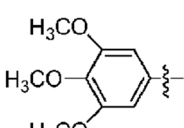
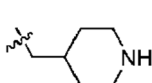
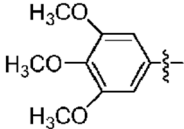
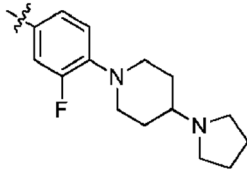
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
69		H	--	H	H	
70		H	--	H	H	
71		H	--	H	H	
72		H	--	H	H	
73		H	--	H	H	
74		H	--	H	H	
75		H	--	H	H	
76		H	--	H	H	

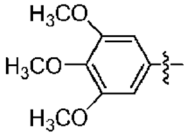
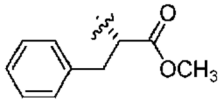
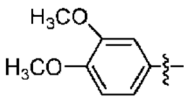
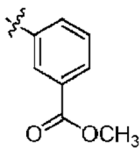
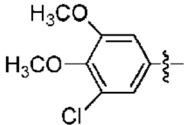
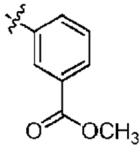
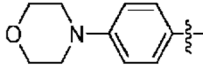
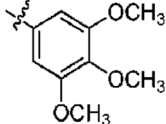
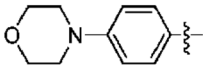
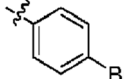
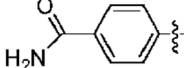
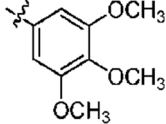
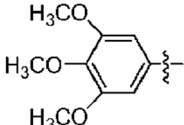
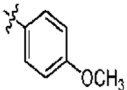
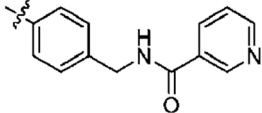
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
77		H	--	H	H	
78		H	--	H	H	
79		H	--	H	H	
80		H	--	H	H	
81		H	--	H	H	
82		--		H	H	H
83		H	--	H	H	

Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
84		H	--	H	H	
85		H	--	H	H	
86		H	--	H	H	
87		H	--	H	H	
88		H	--		**	** (no NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup> )
89		H	--	H	H	
90		H	--	H	H	

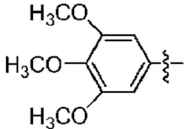
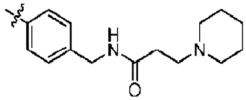
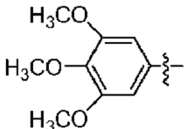
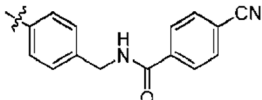
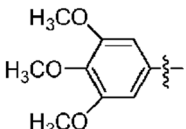
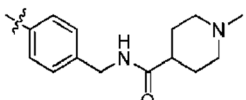
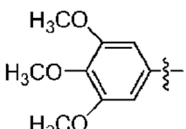
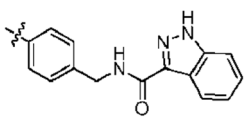
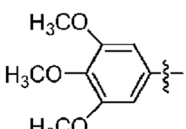
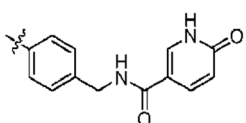
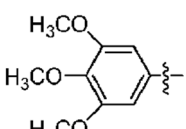
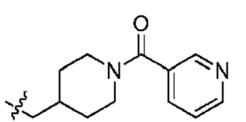
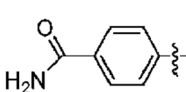
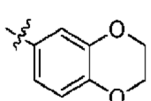
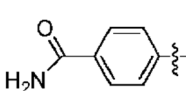
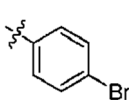
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
91		H	--	H	H	
92		H	--	H	H	
93		H	--	H	H	
94		H	--	H	H	
95		H	--	H	H	
96		H	--	H	H	
97		H	--	H	H	
98		H	--	H	H	



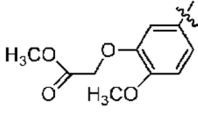
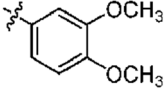
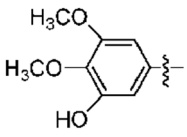
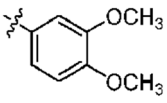
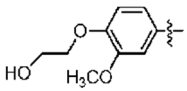
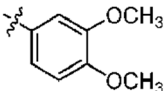
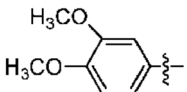
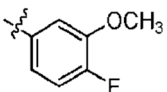
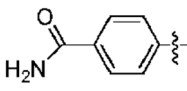
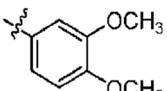
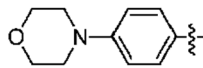
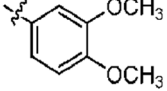
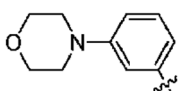
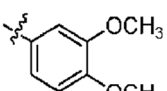
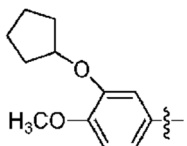
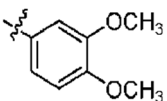
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
99		H	--	H	H	
100		H	--	H	H	
101		H	--	H	H	
102		H	--	H	H	
103		H	--	H	H	
104		H	--	H	H	
105		H	--	H	H	
106		H	--	H	H	
107		H	--	H	H	

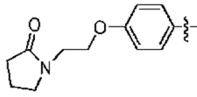
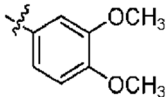
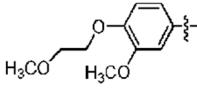
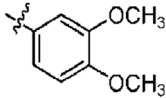
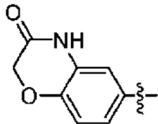
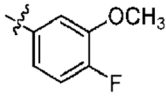
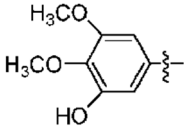
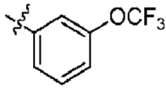
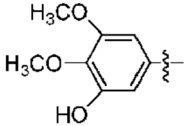
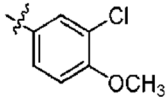
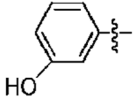
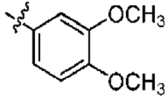
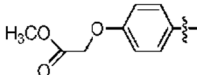
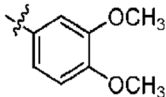
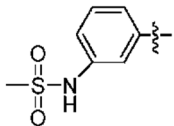
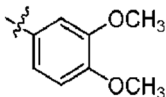
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
108		H	--	H	H	
109		H	--	H	H	
110		H	--	H	H	
111		H	--	H	H	
112		H	--	H	H	
113		H	--	H	H	
114		H	--	H	H	
115		H	--	H	H	

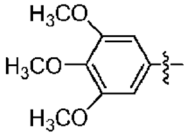
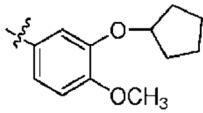
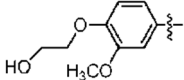
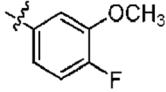
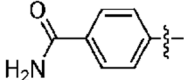
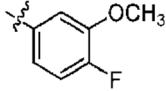
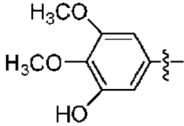
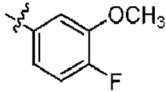
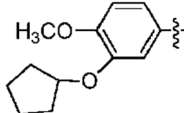
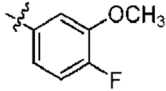
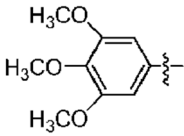
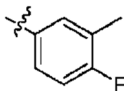
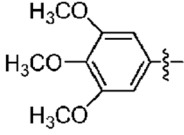
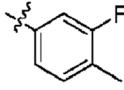
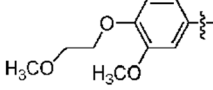
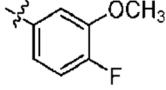
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
116		H	--	H	H	
117		H	--	H	H	
118		H	--	H	H	
119		H	--	H	H	
120		H	--	H	H	
121		H	--	H	H	
122		H	--	H	H	
123		H	--	H	H	

Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
124		H	--	H	H	
125		H	--	H	H	
126		H	--	H	H	
127		H	--	H	H	
128		H	--	H	H	
129		H	--	H	H	
130		H	--	H	H	

Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
131		H	--	H	H	
132		H	--	H	H	
133		H	--	H	H	
134		H	--	H	H	
135		H	--	H	H	
136		H	--	H	H	
137		H	--	H	H	

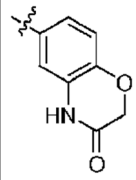
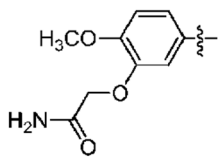
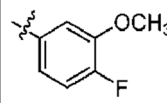
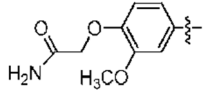
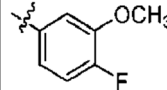
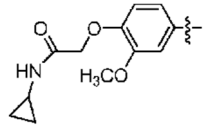
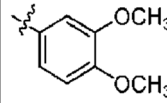
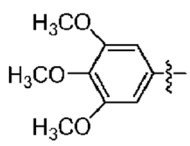
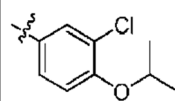
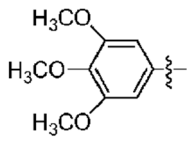
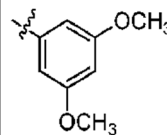
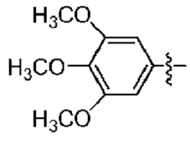
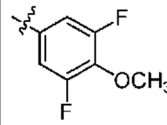
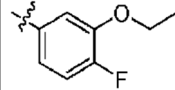
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
138		H	--	H	H	
139		H	--	H	H	
140		H	--	H	H	
141		H	--	H	H	
142		H	--	H	H	
143		H	--	H	H	
144		H	--	H	H	

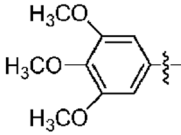
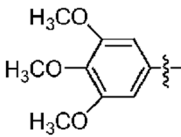
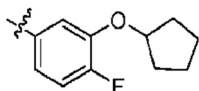
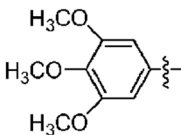
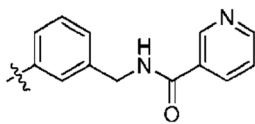
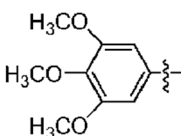
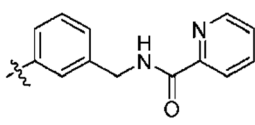
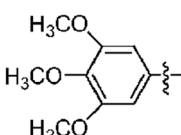
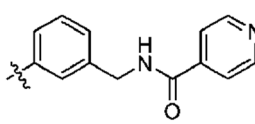
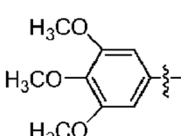
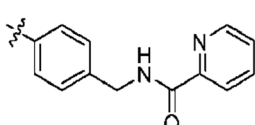
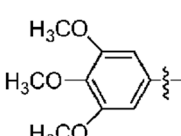
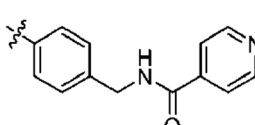
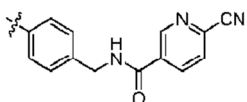
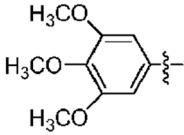
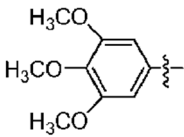
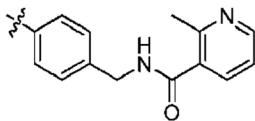
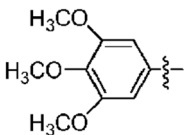
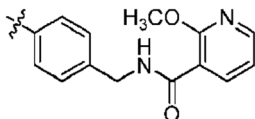
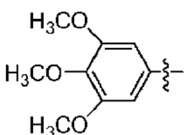
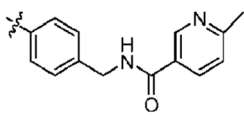
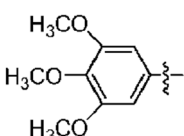
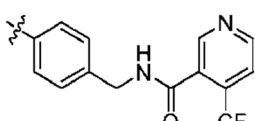
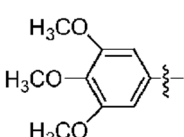
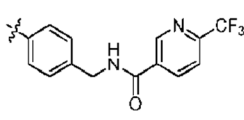
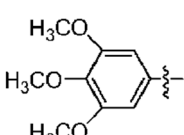
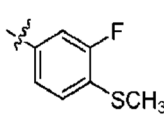
Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
145		H	--	H	H	
146		H	--	H	H	
147		H	--	H	H	
148		H	--	H	H	
149		H	--	H	H	
150		H	--	H	H	
151		H	--	H	H	

Tabla 1						
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
						
152		H	--	H	H	
153		H	--	H	H	
154		H	--	H	H	
155		H	--	H	H	
156		H	--	H	H	
157		H	--	H	H	

Los compuestos particulares de interés, y sus sales, solvatos o estereoisómeros, incluyen:

3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

N-(4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;



- N-(4-(3-(3-(Trifluorometil)fenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-Cianofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 3-(2,4,4-Trimetilpentan-2-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 4-(7-Ciano-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-6-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida;  
 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)benzamida;  
 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;
- 20 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-metoxibenzamida;  
 3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 30 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(4-(7-Ciano-3-(3-acetamidofenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;  
 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;
- 5 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 10 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-Bromo-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida;  
 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-bencil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(3,4-Diclorofenil)-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida;
- 20 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 25 N-(4-(7-Ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 3-(3,4-Difluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencilcarbamato de terc-butilo;  
 3-(4-(Aminometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;  
 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 4-(7-Ciano-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 35 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)acetamida;  
 4-((7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

- 3-((Piperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo; 3-(3-Fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;
- 3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 5 3-(2-(3-Cloro-4,5-dimetoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Bromofenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)nicotinamida;
- 3-(2-(4-((Metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-((metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- Ácido 2-(5-(7-ciano-3-(3-(metoxicarbonil)fenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acético;
- 15 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 6-(4-Clorofenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3,4-dimetoxibenzamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(piperidin-1-il)propanamida;
- 20 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-4-cianobenzamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1H-indazole-3-carboxamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1,6-dihidro-6-oxopiridina-3-carboxamida;
- 25 3-((1-Nicotinoil)piperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 4-(3-(4-Bromofenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 2-(4-(2-Hidroxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-idroxiifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenoxi) acetato de metilo;
- N-(3-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)methanesulfonamida;
- 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo);
- 10 4-(3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-idroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo;
- 2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(5-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 3-(3-Isopropoxi-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(3-Fluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(Ciclopentiloxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 3-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(3,4-Dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(5-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)-N-ciclopropilacetamida;
- 3-(3-Cloro-4-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 3-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,5-Difluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Etoxi-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)nicotinamida;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)picolinamida;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)isonicotin amida;
- 5 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)picolinamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)isonicotinamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-cianopiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-2-metilpiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-2-metoxipiridina-3-carboxamida;
- 10 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-metilpiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-4-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida; y
- 15 3-(3-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo.  
 Si se desea, uno o más compuestos pueden excluirse de las fórmulas Ib - VIIb, como se expone a continuación:  
 N-(4-(7-ciano-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
 2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-(metiltio)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(3-(metiltio)fenilamino)-2-(tiofen-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-(metiltio)fenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(4-(3-(2-bromofenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 3-(2-bromofenilamino)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(3,4-difluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(furan-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-(tiofen-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(2-bromofenilamino)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2-bromofenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 ácido 4-(3-(2-bromofenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;  
 3-(3-cianofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-cianofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(tiofen-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 2-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(4-(7-ciano-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(3,4-difluorofenil)-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(furan-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(3,4-diclorofenil)-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(tiofen-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- Ácido 4-(7-ciano-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;
- 4-(7-Ciano-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 15 4-(7-Ciano-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- N-(4-(3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(furan-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(tiofen-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- Ácido 4-(3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;
- 2-(bifenil-4-il)-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 2-(4-clorofenil)-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-(metiltio)fenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(metiltio)fenil)-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(6-metilpiridin-2-il)-3-(3-(metiltio)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-(metiltio)fenilamino)-2-(quinolin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 2-(6-metilpiridin-2-il)-3-(piridin-2-ilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(bifenil-4-il)-3-(2-bromofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-bromofenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-bromofenilamino)-2-(4-clorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-bromofenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 3-(2-bromofenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-bromofenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-bromofenilamino)-2-(piridin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 2-(bifenil-4-il)-3-(3-cianofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-cianofenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(4-clorofenil)-3-(3-cianofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-cianofenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(3-cianofenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-cianofenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(bifenil-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(4-clorofenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(piridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 2-(4-(metiltio)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(6-metilpiridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(6-metilpiridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(4-clorofenil)-3-(2,4-dimetilfenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(quinolin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetilfenilamino)-2-(piridin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 4-(2-(bifenil-4-il)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 4-(2-(4-clorofenil)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 4-(7-ciano-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 4-(7-ciano-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
 4-(7-ciano-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 25 2-(bifenil-4-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-2-(quinolin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-terc-butil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 35 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 ácido 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;  
 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-p-tolil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(4-(benciloxi)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(piridin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(piridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(2-clorofenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(quinolin-4-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-ciclopropil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-terc-butil-3-(2-clorofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-fenetil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 3-(2-clorofenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(4-(3-(2-clorofenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(bifenil-4-il)-3-(2-clorofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(2-clorofenilamino)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(3,4-difluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(5-metiltiofen-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(furan-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(2-clorofenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- ácido 4-(3-(2-clorofenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;
- 2-(4-terc-butilfenil)-3-(2-clorofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(2,4-difluorofenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-p-tolil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 3-(2-clorofenilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(naphthalen-1-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- acetato de (5-(3-(2-clorofenilamino)-7-ciano-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)furan-2-il)metilo;
- 2-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2-clorofenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2-clorofenilamino)-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(piridin-3-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(6-metilpiridin-2-il)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-ciclopropil-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-terc-butil-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-(metiltio)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 N-(4-(7-ciano-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(3,4-difluorofenil)-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;



2-(3,4-diclorofenil)-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 ácido 4-(7-ciano-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzoico;  
 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 5 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-p-tolil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 2-(4-(benciloxi)fenil)-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(2,4-dimetoxifenilamino)-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo.

#### 10 Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

La presente descripción también da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

15 Un compuesto descrito puede administrarse solo, como el único agente farmacéutico activo, o combinado con uno o más compuestos en cuestión adicionales, o junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse juntos como una sola composición que combina dos o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, que contienen un compuesto de la invención, opcionalmente contienen otros agentes terapéuticos.  
 20 Por consiguiente, la composición contiene además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos en cuestión pueden inhibir la actividad de la Syk. Por ende, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad de una Syk en un sujeto. Se describen en la presente invención métodos para tratar afecciones tales como afecciones o enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos de células proliferativas y trastornos óseos degenerativos en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluidas sus sales, solvatos o estereoisómeros.

25 La presente descripción da a conocer un método para tratar afecciones o enfermedades inflamatorias en un sujeto, en donde el método implica administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros.

30 Las afecciones o enfermedades inflamatorias incluyen, aunque sin limitarse a ello, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, EPOC, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos mucosos, trastorno de los tejidos y determinados trastornos gastrointestinales.

Otras afecciones o enfermedades inflamatorias incluyen, aunque sin limitarse a ello, artrosis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de los intestinos idiopática, síndrome de intestino irritable, colon irritable, bajo grado de cicatrización, esclerodermia, aumento de fibrosis, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión por perfusión, post infarto de miocardio y complejo o síndrome del sicca.

35 Otras afecciones o enfermedades inflamatorias incluyen, aunque sin limitarse a ello, asma, EPOC, inflamación pulmonar, enfermedades granulomatosas crónicas tales como tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, bronquitis crónica, esclerodermia, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria orbital, enfermedad trombótica y respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos del medio ambiente, como hiedra venenosa, polen, picaduras de insectos y ciertos alimentos, incluidas dermatitis atópica y dermatitis de contacto.

40 Se describe en este documento un método para tratar enfermedades autoinmunes en un sujeto, en donde el método implica administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros.

Las enfermedades autoinmunes incluyen, aunque sin limitarse a ello, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiélitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa. Los

50

ejemplos no limitativos de enfermedades a menudo designadas por implicar el trastorno autoinmune sistémico, incluyen: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampolloso. Una enfermedad autoinmune particular de interés es la artritis reumatoidea.

- 5 Se describe en este documento un método para tratar trastornos proliferativos de las células en un sujeto, en donde el método implica administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros.

Los trastornos proliferativos de las células incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso pulmonar y adenocarcinoma.

10 Un trastorno proliferativo particular es el neoplasma hematopoyético. El neoplasma hematopoyético incluye neoplasma linfoide y neoplasma mielóide.

Otros trastornos proliferativos de las células incluyen, aunque sin limitarse a ello, leucemias mieloides agudas, tumores mediados por virus y metástasis de tumores.

- 15 Se describe en este documento un método para tratar trastornos óseos degenerativos en un sujeto, en donde el método implica administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros.

Los trastornos óseos degenerativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, osteoporosis primaria, osteoporosis idiopática, osteoporosis juvenil, osteodistrofia, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, trastornos óseos degenerativos por una afección secundaria y degeneración ósea asociada con trastornos genéticos hereditarios.

20 Las realizaciones también se refieren a un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros, para uso en terapia o como medicamento.

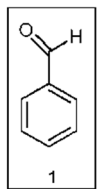
Asimismo, las realizaciones se refieren al uso de un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o sus sales, solvatos o estereoisómeros, para la elaboración de un medicamento, especialmente para la elaboración de un medicamento para la inhibición de la actividad de Syk.

Las realizaciones también se refieren al uso de un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado o sostenido por la actividad de la Syk. Las enfermedades o afecciones de interés incluyen, aunque sin limitarse a ello, afecciones o enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos proliferativos de las células y trastornos óseos degenerativos.

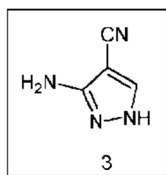
Ya que los compuestos en cuestión poseen propiedades inhibitoras de la Syk, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, la descripción también da a conocer un método para usar un compuesto de las fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros como herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que tienen propiedades inhibitoras de la Syk.

#### Procedimientos e intermedios

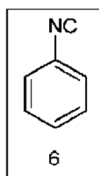
Las realizaciones también se refieren a procedimientos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sus sales, solvatos o estereoisómeros. Por consiguiente, la presente descripción da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto en cuestión, en donde el procedimiento implica poner en contacto entre sí un compuesto de fórmula 1:



un compuesto de fórmula 3:



y un compuesto de fórmula 6:



en donde los compuestos de las fórmulas 1 y 6 son adecuadamente sustituidos.

- 5 En un caso, el procedimiento anteriormente definido implica además la etapa de formar una sal de un compuesto de la invención. Las realizaciones se refieren a los otros procedimientos descritos en este documento, y al producto preparado mediante cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención.

#### Procedimientos sintéticos generales

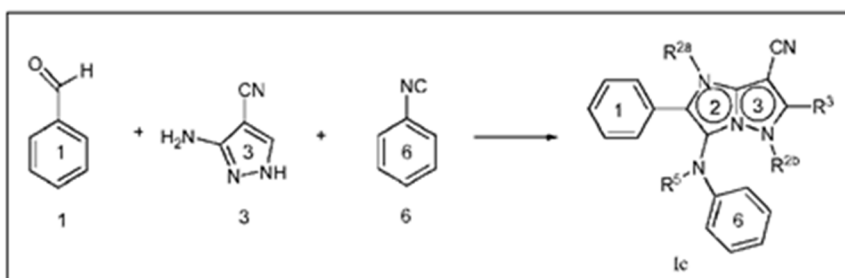
- 10 Existen muchas referencias generales que describen esquemas sintéticos químicos comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos (véase, p. ej., Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.)

- 15 Los compuestos descritos en la presente invención se pueden purificar por cualquier medio conocido en la técnica, incluidos medios cromatográficos como HPLC, cromatografía en capa delgada, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede emplear cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, además de resinas iónicas. Más habitualmente, los compuestos descritos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice y/o aluminio. Véase, p. ej., *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2a edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

- 20 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos en cualquier molécula comprometida. Esto se puede lograr con los grupos protectores convencionales descritos en los trabajos estándar, como T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, cuarta edición, Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se expone en el Esquema 1.

**Esquema 1**



- 25 En el Esquema 1, los Compuestos 1, 3 y 6 reaccionan para formar el Compuesto Ic. El Compuesto Ic es una realización en donde  $R^1$  se muestra como el Anillo 1 y  $R^6$  se muestra como el Anillo 6. Los Anillos 1 y 6 pueden sustituirse apropiadamente, por ejemplo, como se expone en las Fórmulas Ia-Xa y Ib-VIIb.

- 30 Los Compuestos 1, 3 y 6 son materiales de partida comercialmente disponibles. Alternativamente, los Compuestos 1, 3 y 6 pueden sintetizarse mediante una diversidad de rutas sintéticas distintas, usando materiales de partida comerciales y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales.

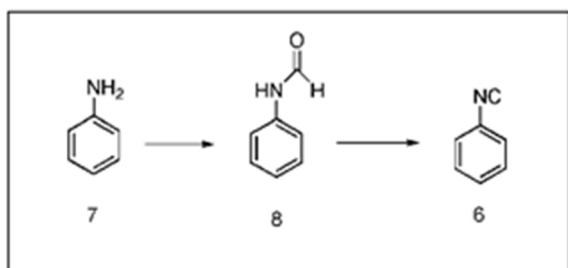
Siguiendo con la referencia al Esquema 1, los Compuestos 1, 3 y 6 se combinan con un ácido para reaccionar en una reacción de condensación tal como el aldehído del Compuesto 1 y el isonitrilo del Compuesto 6 reaccionan con los grupos amino del Compuesto 3 para formar el imidazol (Anillo 2) en el Compuesto Ib.

5 La reacción puede realizarse en un disolvente. En ciertos casos, el disolvente es un disolvente polar, tal como, aunque sin limitarse a ello, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metal pirrolidina, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo a diversas temperaturas, incluidas frío, temperatura ambiente o calor. El experto en la técnica será capaz de determinar las condiciones de reacción adecuadas de acuerdo con los reaccionantes específicos.

10 Se añade un ácido a la reacción. En determinados casos, el ácido es un ácido fuerte. Los ejemplos de ácidos fuertes adecuados incluyen ácido perclórico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clórico, ácido brómico, ácido perbrómico, ácido yódico y ácido peryódico.

15 El Compuesto 6 se puede sintetizar mediante una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida comercialmente disponibles y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Una síntesis representativa para el Compuesto 6 se muestra en el Esquema 2. Como se define en la presente invención, el Compuesto 6 puede ser adecuadamente sustituido.

Esquema 2



El Compuesto 7 es un material de partida comercialmente disponible. Alternativamente, el Compuesto 7 se puede sintetizar mediante una diversidad de rutas sintéticas distintas usando materiales de partida comercialmente disponibles y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales.

20 En el Esquema 2, la amina del Compuesto 7 se convierte a una formamida del Compuesto 8. En una reacción de formilación, el Compuesto 7 puede reaccionar con un reactivo de formilación. Los ejemplos de reactivos de formilación adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido acético, anhídrido fórmico, ácido fórmico, dimetilformamida y formiato de 2,2,2-trifluoroetilo. Ciertos reactivos de formilación se mencionan en Greene and Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience.

25 Siguiendo con la referencia al Esquema 2, la formamida del Compuesto 8 se convierte a un isonitrilo del Compuesto 6. Una formamida puede convertirse a un isonitrilo bajo condiciones de deshidratación. Los reactivos de deshidratación adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, óxido cloruro de fósforo, triclorotriazina, cloruro de tionilo y oxiclururo de fósforo. Las condiciones de reacción pueden incluir una base con el reactivo de deshidratación. Las bases adecuadas incluyen aminas tales como diisopropiletilamina, piridina y trietilamina.

30 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos son útiles, por lo menos, para la inhibición de la actividad de Syk y el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de Syk. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto descrito se describen también en este documento.

35 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto en cuestión se puede administrar a un paciente sola o en combinación con otros agentes activos complementarios. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando cualquiera de una diversidad de procedimientos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, mezclado convencional, disolución, granulación, elaboración de grageas, trituración, emulsión, encapsulación, atrapamiento y liofilización. La composición farmacéutica puede adoptar cualquiera de una diversidad de formas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, una disolución estéril, suspensión, emulsión, liofilizado, comprimido, pastilla, gránulos, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma farmacéutica adecuada para administración.

40 Un compuesto en cuestión se puede administrar al hospedante usando cualquier medio capaz de resultar en la reducción deseada de la enfermedad, afección o síntoma. Por lo tanto, un compuesto en cuestión puede incorporarse a una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto en cuestión se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados, y se puede formular en preparaciones en formas sólida, semisólida,

45

líquida o gaseosa como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

5 Las formulaciones para composiciones farmacéuticas se conocen en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19ª edición, 1995, describe formulaciones ilustrativas (y sus componentes) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos descritos. Las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de la invención se pueden formular para uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica descrita dependen, por ejemplo, del modo de administración y/o la ubicación de la infección que se ha de tratar. En algunos casos, las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable además de por lo menos un ingrediente activo, tal como un compuesto de la invención. En otros casos, otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos relacionados similares o complementarios sobre la dolencia que se esté tratando pueden también incluirse como ingredientes activos en una composición farmacéutica.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones descritos son convencionales en la técnica. La naturaleza de un vehículo farmacéutico dependerá del modo de administración particular que se esté empleando, por ejemplo, las formulaciones parenterales por lo general contienen fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéuticos y fisiológicamente aceptables tales como agua, disolución salina fisiológica, disoluciones salinas balanceadas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para composiciones sólidas (p. ej., formas de polvo, pastilla, comprimido o cápsulas), los vehículos convencionales no tóxicos pueden incluir, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas que se han de administrar pueden opcionalmente contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas (p. ej., excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tampón de pH y similares; por ejemplo acetato de sodio o sorbitán monolaurato. Otros excipientes no limitativos incluyen solubilizantes no iónicos como cremophor, o proteínas tales como albúmina de suero humana o preparaciones de plasma.

25 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como mantequilla de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamos, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tamponadas de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden formular como una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de la base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos no limitativos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos adecuados son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido aspárgico, ácidos aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y similares. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985. Una sal farmacéuticamente aceptable puede también servir para ajustar la presión osmótica de la composición.

50 Un compuesto en cuestión se puede usar solo o combinado con aditivos apropiados para preparar comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como derivados de celulosa cristalina, celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes y saporíferos. Dichas preparaciones se pueden emplear para administración oral.

60 Un compuesto en cuestión se puede formular en preparaciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando las mismas en un disolvente acuoso o no acuoso tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. La preparación puede también emulsionarse o el ingrediente activo encapsularse en vehículos de liposomas. Las formulaciones adecuadas para inyección se pueden administrar por la ruta intravítrea,

intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra ruta de administración, p. ej., inyección en el tejido de la encía u otro tejido bucal. Dichas formulaciones son también adecuadas para administración tópica.

En determinados casos, un compuesto en cuestión puede administrarse por un sistema de administración continua. La expresión "sistema de administración continua" se usa de manera intercambiable en este documento con "sistema de administración controlada" y abarca dispositivos de administración continua (p. ej., controlada) (p. ej., bombas) en combinación con catéteres, dispositivos de inyección y similares, muchos de los cuales se conocen en la técnica.

Un compuesto en cuestión se puede utilizar en una formulación en aerosol administrada por inhalación. Un compuesto en cuestión se puede formular en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Asimismo, un compuesto en cuestión puede prepararse en supositorios mezclando con una diversidad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un compuesto en cuestión se puede administrar por vía rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbo-ceras y polietilenglicoles, que se funden a temperatura corporal pero se solidifican a temperatura ambiente.

La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, en donde cada una contiene una cantidad predeterminada de un compuesto en cuestión calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para un compuesto en cuestión dependen del compuesto particular empleado y del efecto que se ha de lograr, y la farmacodinamia asociada con cada compuesto en el hospedante.

La forma farmacéutica de una composición farmacéutica descrita será determinada por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de fluidos inyectables, se pueden emplear formas tópicas u orales. Las preparaciones tópicas pueden incluir gotas oculares, ungüentos, aerosoles y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (p. ej., jarabes, disoluciones o suspensiones), o sólidas (p. ej., polvos, pastillas, comprimidos o cápsulas). Los métodos para preparar dichas formas farmacéuticas se conocen, o serán obvios para los expertos en la técnica.

Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto en cuestión se pueden formular en forma farmacéutica unitaria adecuada para administración individual de dosis precisas. La cantidad de ingrediente activo administrado dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la dolencia y el modo de administración, y los expertos en la técnica conocen esto. Dentro de estos límites, la formulación que se va a administrar contendrá una cantidad de los extractos o compuestos descritos en este documento en una cantidad eficaz para lograr el efecto deseado en el sujeto que se esté tratando.

Cada compuesto terapéutico puede estar independientemente en cualquier forma farmacéutica, tal como aquellas descritas en este documento, y puede además administrarse en diversas formas, como se describe en la presente invención. Por ejemplo, los compuestos se pueden formular juntos en una unidad de dosificación individual es decir, combinarse en una forma tal como una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto combinado. Alternativamente, cuando no se formulan juntos en una unidad de dosificación individual, un compuesto en cuestión individual puede administrarse simultáneamente con otro compuesto terapéutico o secuencialmente en cualquier orden.

#### Métodos de administración

Los compuestos en cuestión pueden inhibir la actividad de una Syk. Por consiguiente, los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de la actividad de una Syk en un sujeto.

La ruta de administración se seleccionará de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen, aunque sin limitarse a ello, la afección que se ha de tratar, la formulación y/o el dispositivo utilizado, el paciente que se ha de tratar y similares. Las rutas de administración útiles en los métodos descritos incluyen, aunque sin limitarse a ello, las rutas oral y parenteral tales como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. Las formulaciones para las formas farmacéuticas se describen en este documento.

Una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión dependerá, por lo menos, del método particular de uso, el sujeto que se esté tratando, la gravedad de la afección y el modo de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto especificado suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto (hospedante) que se esté tratando. Por ejemplo, esto puede ser la cantidad de un compuesto en cuestión necesaria para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno mediado a través de la actividad de una actividad de Syk en un sujeto. Idealmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno mediado a través de la actividad de una actividad de Syk en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial en las células hospedantes.

El experto en la técnica puede determinar las dosis terapéuticamente eficaces (o cantidades inhibitorias del crecimiento) de un compuesto en cuestión o composición farmacéutica con la meta de lograr concentraciones locales (p. ej., de tejido) que sean por lo menos de tanto como  $CI_{50}$  de un compuesto aplicable descrito en este documento.

- 5 Un ejemplo de un intervalo de dosis oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en varias dosis divididas. En ejemplos particulares, un intervalo de dosis oscila entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas, como entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal (suponiendo un peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg; valores ajustados de manera acorde para personas que pesan más o menos que el promedio). Para administración oral, las composiciones se proveen, por ejemplo, en la forma de un comprimido que contiene entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, particularmente aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto que se esté tratando. En un esquema ilustrativo para administración oral, un comprimido que contiene entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo se administra una vez p. ej., una dosis de carga) seguido de administración de 1/2 comprimidos de dosis (p. ej., entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg) cada 6 a 24 horas durante por lo menos 3 días.
- 10
- 15
- 20 El nivel de dosis específico y la frecuencia de la administración a cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores, como la actividad del compuesto en cuestión, la estabilidad metabólica y la longitud de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección del hospedante que se somete a la terapia.
- 25 La presente descripción también contempla combinaciones de uno o más compuestos descritos con uno o más de otros agentes o terapias útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En determinados casos, la enfermedad o el trastorno es mediado por la actividad de una actividad de la Syk en un sujeto. En determinados casos, la enfermedad o el trastorno es un trastorno proliferativo de las células. Por ejemplo, uno o más de los compuestos descritos pueden administrarse en combinación con dosis eficaces de otros agentes medicinales y farmacéuticos o en combinación con otras terapias no medicinales, tales como terapia de hormonas y radiación. La expresión "administración en combinación con" se refiere a la administración concurrente y secuencial de los agentes activos.
- 30

#### Syk cinasa

- 35 "Syk" o "cinasa Syk" se refiere a la proteína tirosina cinasa esplénica no receptora (citoplásmica) de 72kDa expresada en células B y otras células hematopoyéticas. La Syk cinasa se caracteriza por dos dominios de homología de consenso Src 2 (SH2) en tándem que se unen a motivos de activación basados en inmunorreceptores basados en tirosina ("ITAM") fosforilada, un dominio "enlazador" y un dominio catalítico. La Syk cinasa se utiliza también para la fosforilación de tirosina de múltiples proteínas que regulan las vías que van desde los inmunorreceptores, tales como la movilización de  $Ca^{2+}$  y las cascadas de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la desgranulación. La Syk cinasa también cumple una función en la señalización de integrina en los neutrófilos. La Syk cinasa incluye cinasas de cualquier especie animal, incluidas, aunque sin limitarse a ello, humana, simia, bovina, porcina, roedora, etc., reconocida como perteneciente a la familia Syk. Se incluyen específicamente las isoformas, las variantes de empalme, variantes alélicas, mutantes, tanto naturales como artificiales. Las secuencias de aminoácidos de dichas Syk cinasas están disponibles en GENBANK. Los ejemplos específicos de ARNm que codifican distintas isoformas de Syk cinasa humana están disponibles en GENBANK con el núm. de acceso. [gi|21361552|ref|NM\\_003177.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|21361552|ref|NM_003177.2), [gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK\[496899\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899) y [gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399\[15030258\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258]).
- 40
- 45

#### Aplicaciones terapéuticas

- 50 Los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o trastorno mediado o exacerbado por la actividad de una Syk en un sujeto que necesita tratamiento. Se describen en este documento métodos para tratar afecciones tales como afecciones o enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos proliferativos de las células y trastornos óseos degenerativos en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluida una sal o solvato o su estereoisómero.

#### Afecciones inflamatorias

- 55 Se describen en este documento métodos para tratar una afección o enfermedad inflamatoria en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluidas sus sales, solvatos o estereoisómeros. Las afecciones inflamatorias contempladas para la terapia incluyen inflamación aguda y crónica mediada o exacerbada por la actividad de la Syk.

Los compuestos en cuestión se pueden utilizar para tratar una diversidad de afecciones o enfermedades inflamatorias en las que una respuesta inflamatoria se asocia con la afección o enfermedad. El experto en la materia conoce el diagnóstico y las indicaciones clínicas de dichas enfermedades y afecciones, y se ofrecen orientación varios trabajos de referencia como The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 1999, 17a Ed., John Wiley & Sons; e International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), 2003, Organización Mundial de la Salud.

Se describen en este documento métodos para regular o inhibir las cascadas de transducción de señales en las que la Syk cumple una función. El método en general implica poner en contacto un receptor dependiente de Syk con una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con una cantidad de un compuesto en cuestión eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos también se pueden usar para regular o inhibir los procesos hacia 3' o las respuestas celulares producidas por activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los métodos se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un planteamiento terapéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por o causadas o asociadas con la cascada de transducción de señales dependientes de Syk.

La Syk está implicada en la liberación de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópica y/o de tipo I (p. ej., histamina, proteasas tales como triptasa, etc.) mediante el proceso de desgranulación en mastocitos y basófilos. Dichas reacciones de hipersensibilidad atópica o de tipo I incluyen, aunque sin limitarse a ello, reacciones anafilácticas al medio ambiente y otros alérgenos (p. ej., polen, venenos de insectos y/o animales, alimentos, medicamentos, tintes de contraste, etc.), reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos de tejidos y determinados trastornos gastrointestinales.

A la liberación inmediata de los mediadores preformados mediante la desgranulación le sigue la liberación y/o síntesis de una diversidad de otros mediadores químicos como, aunque sin limitarse a ello, factor de activación plaquetaria (PAF), prostaglandinas y leucotrienos (p. ej., LTC<sub>4</sub>) y la síntesis *de novo* y liberación de citocinas tales como TNF $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. Estos mediadores de "etapa tardía" pueden ser responsables de síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópica y de tipo I anteriormente mencionadas, y además son mediadores químicos de inflamación y afecciones inflamatorias como, aunque sin limitarse a ello, artritis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de los intestinos idiopática, síndrome de intestino irritable, colon irritable, bajo grado de cicatrización, esclerodermia, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión, infarto post-miocardio y complejo o síndrome del sicca.

Otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen enfermedades asociadas con patologías de los basófilos y/o los mastocitos. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades de la piel tales como esclerodermia, enfermedades cardíacas tales como post infarto de miocardio, enfermedades pulmonares tales como cambios musculares en los pulmones o remodelación y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades del intestino, como síndrome inflamatorio del intestino (colon irritable).

Ciertas enfermedades o trastornos inflamatorios que se pueden tratar usando el compuesto en cuestión incluyen, aunque sin limitarse a ello, asma, EPOC, inflamación pulmonar, enfermedades granulomatosas crónicas tales como tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, bronquitis crónica, esclerodermia, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria orbital, enfermedad trombótica y respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos ambientales como hiedra venenosa, polen, picaduras de insectos y ciertos alimentos, incluidas la dermatitis atópica y dermatitis de contacto.

Dado que los compuestos ilustrativos inhiben las cascadas de señalización Fc $\epsilon$ RI y/o Fc $\gamma$ R que llevan a la desgranulación de células inmunes tales como mastocitos, dichos compuestos se pueden emplear para inhibir el desarrollo y la progresión de aterosclerosis y síntomas asociados. Por ejemplo, la activación de la vía de transducción de señales del receptor IgE conduce a la desgranulación de las células y a la posterior liberación y/o síntesis de un hospedante de mediadores químicos, incluidas histamina, proteasas (p. ej., triptasa y quimasa), mediadores de lípidos tales como leucotrienos (p. ej., LTC<sub>4</sub>), factor de activación de plaquetas (PAP) y prostaglandinas (p. ej., PGD<sub>2</sub>) y una serie de citocinas, incluidas TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GMCSF, VEGF y TGF- $\beta$ . La liberación y/o síntesis de estos mediadores de los mastocitos puede provocar la degradación de la matriz extracelular, la deposición de estrías grasas en la vasculatura y la ruptura de placas ateroscleróticas existentes. Por consiguiente, la inhibición de la desgranulación de mastocitos usando los compuestos descritos en la presente invención se puede usar para tratar la aterosclerosis.

Los compuestos en cuestión se pueden utilizar, o bien en forma independiente o combinados con otras composiciones antiinflamatorias, como se analizó anteriormente.

Enfermedades autoinmunes



Se describen también en este documento métodos para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluidos sus sales, solvatos o estereoisómeros.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar o prevenir enfermedades y/o síntomas autoinmunes de dichas enfermedades. Las enfermedades autoinmunes que se pueden tratar o prevenir con los compuestos en cuestión incluyen aquellas enfermedades comúnmente asociadas con reacciones de hipersensibilidad noafilácticas (reacciones de hipersensibilidad tipo II, tipo III y/o tipo IV) y/o aquellas enfermedades mediadas, al menos en parte, por la activación de la cascada de señalización de FcγR en células de monocitos. Dichas enfermedades autoinmunes incluyen enfermedades frecuentemente designadas como trastornos autoinmunes de un solo órgano o una sola célula frecuentemente designadas como trastorno autoinmune sistémico. Los ejemplos no limitativos de enfermedades frecuentemente designadas como trastornos de un solo órgano o de una sola célula incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciososa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa. Los ejemplos no limitativos de enfermedades a menudo designadas por implicar un trastorno autoinmune sistémico incluyen: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

Como cierto ejemplo de un tratamiento, se cree que la artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune que afecta comúnmente a las articulaciones en un modo poliarticular (poliartritis). La enfermedad se caracteriza por inflamación crónica de la membrana sinovial que se encuentra densamente poblada de linfocitos. La afección inflamatoria crónica que surge de una reacción autoinmune puede provocar erosión y destrucción de la superficie articular, lo cual obstruye el rango de movimiento articular y provoca deformidad. Los compuestos en cuestión se pueden usar para tratar o aliviar uno o varios de estos síntomas de la artritis reumatoidea.

Los compuestos en cuestión se pueden usar, o bien en forma independiente o combinados con otras composiciones antiinflamatorias, como se analiza a continuación.

#### Trastornos de proliferación celular

Si bien la técnica sugiere que la Syk puede actuar como un supresor de tumores, la presente descripción se basa en las indicaciones de que la Syk funciona contrariamente a ese rol planteado. Por ejemplo, la expresión forzada de Syk cinasa en células tumorales no parece revertir el fenotipo transformado de células tumorales. Por el contrario, se sugiere en este documento que la Syk actúa en una capacidad oncogénica para promover y/o mantener la proliferación celular. Con esta perspectiva sobre la función de la Syk, se describen también en este documento métodos para tratar un trastorno proliferativo de las células en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluidos sus sales, solvatos o estereoisómeros.

En general, los trastornos proliferativos de las células tratables con el compuesto en cuestión descrito en la presente invención se refieren a cualquier trastorno caracterizado por la proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y tipos de cáncer, benignos y malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los tumores, tales como capacidad de invadir los tejidos o provocar metástasis, se pueden dirigir usando los métodos descritos en la presente memoria. Los trastornos proliferativos de las células incluyen una diversidad de tipos de cáncer como, aunque sin limitarse a ello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma.

En determinados casos, el trastorno proliferativo de las células tratado es un neoplasma hematopoyético, con crecimiento aberrante de las células del sistema hematopoyético.

En determinados casos, el neoplasma hematopoyético es un neoplasma linfoide, en donde las células anormales derivan de y/o exhiben el fenotipo característico de las células de linaje linfoide. Los neoplasmas linfoides se pueden subdividir en neoplasmas de células B, T y linfocitos citolíticos naturales, y linfoma de Hodgkin. Los neoplasmas de células B pueden además subdividirse en neoplasmas de células B precursoras y neoplasmas de células B maduras/periféricas. Ciertos neoplasmas de células B son leucemia linfoblástica/linfoma de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras) mientras que ciertos neoplasmas de células B maduras/periféricas son leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células B de zona marginal esplénica, leucemia de células vellosas, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de células B marginales extranodales de tipo MALT, linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes, difusas, linfoma de células B grandes mediastínicas, linfoma de efusión primaria, y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Los neoplasmas de los linfocitos citolíticos naturales y de las células T pueden a su vez subdividirse en neoplasmas de células T precursoras y neoplasmas de células T maduras (periféricas). Un determinado neoplasma de células T precursoras es linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras) mientras que otros neoplasmas de células T maduras (periféricas) son leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia de linfocitos

5 citolíticos naturales agresiva, leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV-1), linfoma de los linfocitos citolíticos naturales/células T extranodal, linfoma de células T de tipo nasal, de tipo enteropatía, linfoma de células T hepatoesplénico gamma-delta, linfoma de células T de tipo panniculitis subcutánea, síndrome de Sezary/micosis fungoides, linfoma de células grandes anaplásicas, células T/nulas, linfoma de células T periféricas de tipo cutáneo primario, linfoma de células T angioinmunoblástico no caracterizado de otro modo, linfoma anaplásico de células grandes, células T/nulas, linfoma de tipo sistémico primario. Otro miembro de neoplasmas linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. Ciertos diagnósticos de esta clase incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, y varias formas clásicas de enfermedad de Hodgkin, en donde ciertos miembros son linfoma de Hodgkin de esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de Hodgkin de agotamiento de linfocitos.

10 En determinados casos, el neoplasma hematopoyético es un neoplasma mielóide. Este grupo incluye una gran clase de trastornos proliferativos de las células que implican o exhiben el fenotipo característico de las células de linaje mielóide. Los neoplasmas mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Ciertas enfermedades mieloproliferativas incluyen leucemia mielógena crónica (p. ej., cromosoma Filadelfia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitopenia esencial. Ciertas enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas incluyen leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica y leucemia mielomonocítica juvenil. Ciertos síndromes mielodisplásicos incluyen anemia refractaria, con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineaje, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12) (fusión TEL-Syk).

15 En determinados casos, la composición se puede usar para tratar leucemias mieloides agudas (AML), que representan una gran clase de neoplasmas mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otros, AML con translocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilineaje y otras AML no caracterizadas de otra forma. Ciertas AML con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías de 11q23 (MLL). Ciertas AML con displasia de multilineaje son aquellas que se asocian con o sin síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas dentro de ningún grupo definible incluyen AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacrocítica aguda, leucemia basofílica aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.

20 En determinados casos, los trastornos proliferativos celulares incluyen tumores mediados por virus. Estos pueden surgir de infecciones de las células con un virus oncogénico que tiene la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral.

25 En determinados casos, el tumor mediado por virus puede asociarse con cualquier virus que codifique un motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptores (ITAM) capaz de modular la actividad de Syk. Este motivo puede referirse al motivo de una secuencia de aminoácidos conservada que funciona interactuando con y activando las tirosina cinasas no receptoras. Los motivos ITAM se encuentran, entre otros, en las cadenas p e y de FcεRI, la subunidad ε del receptor de las células T y la inmunoglobulina β (Igβ) e Igα del receptor de células B. El motivo de secuencia canónica es típicamente Yxx(L/I)<sub>x6-8</sub>Yxx(L/I), en donde x representa cualquier aminoácido.

30 Por consiguiente, en ciertos casos, el tumor mediado por virus puede asociarse con sarcoma de Kaposi (KS) asociado con herpes virus, un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi. El herpes virus asociado a KS codifica una proteína transmembrana denominada KI que tiene un motivo de activación basado en una secuencia de tipo tirosina de inmunorreceptores (ITAM).

35 En determinados casos, el tumor mediado por virus puede asociarse con el virus de Epstein Barr (EBV). El virus de Epstein Barr es un miembro de la familia de Herpesviridae que, después de la infección primaria, se replica en las células hepiteliales de la orofarínge e infecta a los linfocitos B recirculantes. La infección por EBV puede asociarse con linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y leucemia de células T del adulto.

40 En determinados casos, el tumor mediado por virus puede asociarse con el virus linfotrópico de células T humano (virus HTLV-1), un retrovirus de la misma clase de virus que el VIH-1.

45 En determinados casos, el tumor mediado por virus puede asociarse con el virus de tumor mamario (MTV). Las secuencias ITAM se pueden hallar dentro del gen Env del virus de tumor mamario murino (MMTV), un retrovirus de tipo B identificado como agente etiológico para cáncer de mama en ratones. Las secuencias de tipo virus de tumor mamario pueden estar presentes en cáncer humano, como cáncer de mama y linfoma de células T.

50 Se ha de entender que el uso de la composición en cuestión para tratar tumores mediados por virus no se limita a tumores asociados con los virus anteriormente especificados. Como se observó, cualquier tumor asociado con un

virus oncogénico en el que esté activada la Syk como parte de su mecanismo oncogénico, ya sea que implique secuencias ITAM o no, puede dirigirse usando los compuestos en cuestión.

5 En determinados casos, los compuestos en cuestión pueden usarse para el tratamiento de metástasis tumorales. La metástasis es una característica de células tumorales malignas mediante la cual las células tumorales se separan de su sitio de origen y luego se propagan para colonizar en otros sitios. Estos tumores secundarios pueden formarse en tejidos no relacionados con las células en las cuales se origina el tumor.

10 Varios tipos de tumores capaces de producir metástasis se pueden tratar con los compuestos de la invención. Dichos tumores incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma. El tratamiento terapéutico para atenuar las metástasis de tumores consolidados puede seguir a un diagnóstico de metástasis. Si no se realiza un diagnóstico de metástasis, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma profiláctica para reducir la probabilidad de metástasis.

Los compuestos en cuestión se pueden usar, o bien en forma independiente o combinados con otras composiciones terapéuticas, como se reconoce en la técnica.

15 Trastornos óseos degenerativos

También se describen en la presente invención métodos para tratar un trastorno óseo degenerativo en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluidas sus sales, solvatos o estereoisómeros.

20 Los compuestos en cuestión se pueden usar para tratar trastornos óseos degenerativos y también como planteamientos profilácticos para prevenir la pérdida ósea que puede provocar un mayor riesgo de fracturas. Estos tratamientos se basan en el uso de inhibidores de Syk para atenuar o inhibir la osteoclastogénesis y la actividad de los osteoclastos, reduciendo o inhibiendo así la pérdida ósea excesiva asociada con la actividad anormal de los osteoclastos. A su vez, en los trastornos óseos degenerativos en los que la remodelación resulta en el compromiso de la integridad ósea pero sin pérdida ósea significativa, un incremento en la masa ósea que resulta de la inhibición de la resorción ósea puede incrementar la fortaleza de los huesos de manera suficiente como para reducir el riesgo de fracturas. Los compuestos de la invención se pueden emplear en forma independiente o combinados con otros moduladores de remodelación ósea (por ejemplo, agentes antiresorción y agentes osteo-anabólicos), para el tratamiento y también para la profilaxis.

30 El diagnóstico de un trastorno particular se puede basar en presentaciones clínicas típicamente utilizadas por el experto en la técnica para diagnosticar el trastorno. Como se analizó anteriormente, otros criterios de diagnóstico tales como la presencia de marcadores bioquímicos y moleculares de la enfermedad se pueden usar independientemente o como complemento del examen de las presentaciones clínicas. Los criterios diagnósticos estándar se pueden hallar en distintas referencias como, a modo de ejemplo y sin limitación, la Clasificación de Enfermedades Internacional de la Organización Mundial de la Salud, Décima Revisión (ICD-i 0); Resnick, D., Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 4<sup>a</sup> Ed., W.B. Saunders Company (2002); y AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: edición 2001, con actualizaciones seleccionadas para 2003.

40 En determinados casos, los compuestos en cuestión se pueden utilizar para tratar osteoporosis primaria, una pérdida de masa ósea no relacionada con ninguna enfermedad subyacente. Existen tipos generales de osteoporosis primaria. El tipo I, también denominado osteoporosis posmenopáusica o de gran recambio, se correlaciona con una disminución de los niveles hormonales segregados por los ovarios en el periodo posmenopáusico. El tipo II, también denominado osteoporosis senil o de poco recambio, puede surgir cuando los procesos de resorción ósea y formación de hueso no se coordinan, de modo tal que hay un exceso neto de resorción ósea frente a formación ósea.

45 Otras formas de osteoporosis primaria son la osteoporosis idiopática, una afección osteoporósica en la que no hay una causa identificable para la pérdida ósea. La osteoporosis idiopática puede afectar a niños y adultos. La osteoporosis juvenil es la osteoporosis que ocurre en niños entre aproximadamente 8 y aproximadamente 14 años de edad.

50 En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar osteodistrofia, una degeneración de los huesos que resulta de la función renal comprometida. Las presentaciones clínicas de osteodistrofia pueden tener la forma de osteoporosis, osteomalacia, osteítis fibrosa, osteoscierosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario.

En determinados casos, los compuestos en cuestión se pueden usar para tratar enfermedad de Paget, también conocida como osteítis deformante.

En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la enfermedad periodontal.

En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar trastornos óseos degenerativos que surgen de una afección secundaria, en donde la degeneración ósea es una consecuencia de la afección o enfermedad médica subyacente. Por lo tanto, los compuestos en cuestión se pueden administrar a sujetos con la afección secundaria para tratar o prevenir un trastorno óseo degenerativo asociado con la afección secundaria.

5 Una afección secundaria determinada es la endocrinopatía, que es una afección caracterizada por segregación hormonal anormal. La segregación hormonal anormal puede ser o bien un incremento o una reducción de los niveles de hormonas. Varias hormonas pueden estar afectadas por el metabolismo óseo, como, aunque sin limitarse a ello, el estrógeno, la testosterona, la hormona del crecimiento, calcitonina, hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, glucocorticoides y calcitriol. Diversas formas endocrinopatías se asocian con la pérdida de masa ósea y la correspondiente degeneración ósea. En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la degeneración ósea que surge del hiperparatiroidismo o un incremento anormal en la producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales (p. ej., síndrome de Cushing). En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la generación ósea provocada por hipogonadismo. En determinados casos, la degeneración ósea tratable con los compuestos de la invención puede ser pérdida ósea asociada con destrucción de una o ambas gónadas, como por cirugía (es decir, ovariectomía). En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la degeneración ósea provocada por hiperparatiroidismo.

En determinados casos, los métodos se pueden referir al uso de los compuestos de la invención para tratar la degeneración ósea asociada con trastornos genéticos hereditarios. Por consiguiente, los compuestos en cuestión se pueden administrar a sujetos con un trastorno genético hereditario para tratar o prevenir un trastorno óseo degenerativo asociado con el trastorno genético hereditario. Los trastornos genéticos hereditarios pueden surgir de, entre otros, herencia genética individual, herencia multifactorial o poligénica, anomalías cromosómicas y anomalías parentales. Se han identificado anomalías genéticas heredadas que afectan al metabolismo óseo, incluida osteogénesis imperfecta, homocistinuria, disgenesia gonadal e hipofosfatasa.

Se ha de entender que el uso de los inhibidores de Syk no se limita a los trastornos óseos degenerativos descritos en este documento, sino que se puede aplicar a un trastorno óseo degenerativo caracterizado por un exceso neto de resorción ósea frente a formación ósea. Esta afección puede surgir del aumento de osteoclastogénesis, aumento de activación de osteoclastos, disminución de osteoblastogénesis, disminución de la actividad de los osteoblastos o una combinación de aumento de osteoclastogénesis y disminución de osteoblastogénesis. Por lo tanto, los métodos descritos en la presente memoria abarcan tratamientos de trastornos óseos degenerativos en los que en general existe un desequilibrio entre la resorción ósea y la formación ósea.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, o bien en forma independiente o combinados con otros agentes de modulación ósea, como se reconoce en la técnica. Además del tratamiento de trastornos óseos degenerativos, los compuestos de la invención se pueden usar, o bien en forma independiente o en combinación con agentes de modulación ósea, como profilaxis para prevenir la pérdida ósea en sujetos que conllevan riesgo de pérdida ósea y aumento de riesgo de fracturas.

#### Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden administrar individualmente o como combinaciones compatibles junto con un agente antiinflamatorio. Se pueden emplear diferentes combinaciones de los compuestos de la invención para ajustar la biodisponibilidad, duración del efecto y eficacia para la afección inflamatoria particular. Identificar las combinaciones apropiadas para los fines de la presente invención está dentro de la pericia de los expertos en la técnica.

#### Agentes antiinflamatorios esteroideos

Para tratar trastornos inflamatorios, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente quimioterapéutico adicional, tal como un agente antiinflamatorio. En determinados casos, el agente antiinflamatorio para uso en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria es un agente antiinflamatorio esteroideo. Tal como se emplea en la presente memoria, "agente antiinflamatorio esteroideo" o "esteroide antiinflamatorio" es un compuesto o una composición basada en una estructura con un núcleo esteroideo y que tiene actividad antiinflamatoria, o bien solo o combinado con otros agentes. Con la excepción de compuestos de vitamina D, los compuestos esteroideos derivan de un núcleo esteroideo en un hidrocarburo tetracíclico saturado, 1,2-ciclopentanoperhidrofenantreno, también denominado esterano o gonano. Los compuestos esteroideos incluyen tanto compuestos esteroideos producidos natural como sintéticamente. Diferentes grupos de compuestos esteroideos incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides, estrógenos/progestinas y andrógenos.

En determinados casos, los agentes antiinflamatorios esteroideos son adrenocorticosteroides, que se denominan compuestos esteroideos que son liberados por la corteza suprarrenal. Estos compuestos esteroideos incluyen los grupos de glucocorticosteroides y mineralocorticosteroides. Tal como se emplean en la presente memoria, los adrenocorticosteroides también incluyen varios análogos sintéticos que exhiben propiedades biológicas exhibidas por los esteroideos naturales. Ciertas características estructurales pueden potenciar las actividades antiinflamatorias

de los esteroides, tales como todos los esqueletos trans esteroideos, presencia de  $\Delta^4$ -3-ceto,  $11\beta$ -OH,  $17\beta$ -OH y sustituciones en las posiciones  $9\alpha$ -,  $6\alpha$ -,  $16\alpha$ -, con F>Cl>Br>I.

5 En determinados casos, el agente esteroideo antiinflamatorio es un glucocorticosteroide (sinónimo de "glucocorticoide"). Se pueden usar varios glucocorticoides antiinflamatorios. Estos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, compuestos esteroideos naturales y sintéticos tales como 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, budesonida, cloroprednisona, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, contrivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flurandrenolona acetona, fluclosonida, flumetasona, flunisolida, flucinolona acetona, fluciclonida, flucortin butilo, flucortolona, 10 fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednido acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinolona, halobetasol propionato, halometasona, haloprednolona acetato, hidrocortisona, hidrocortisona, hidrocortisona 17-butilato, hidrocortisona 17-valerato, loteprednol etabonato, maziprednolona, medrisona, meprednisolona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 21-dimetilaminoacetato, prenisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, 15 triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida y triamcinolona hexacetona. Otros glucocorticosteroides serán obvios para el experto en la técnica.

20 En determinados casos, el esteroideo antiinflamatorio es un mineralocorticosteroide (sinónimo de "mineralocorticoide"). Varios mineralocorticoides incluyen, entre otros, aldosterona, desoxicorticosterona, desoxicorticosterona acetato y fludrocortisona. Se ha de entender, no obstante, que la caracterización de un esteroideo como un glucocorticosteroide o mineralocorticosteroide se usa para fines descriptivos y no excluyentes. Los glucocorticoides exhiben cierta actividad mineralocorticosteroidea mientras que algunos mineralocorticoides exhiben cierta actividad glucocorticoidea. Para los fines de la presente invención, se puede usar un mineralocorticoide con propiedades antiinflamatorias. En general, los mineralocorticosteroides con cierta actividad glucocorticosteroidea parecen tener efectos antiinflamatorios. Un determinado mineralocorticoide antiinflamatorio es la fludrocortisona. 25

30 En determinados casos, los agentes esteroideos antiinflamatorios tienen una semivida variable del efecto biológico, y pueden dividirse en compuestos de acción esteroidea corta, intermedia o prolongada. Ciertos compuestos esteroideos de corta duración incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cortisol y cortisona. Determinados compuestos esteroideos de acción intermedia incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, prednisona, prednisolona, triamcinolona y metilprednisolona. Ciertos compuestos esteroideos de larga duración incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, dexametasona, betametasona y budesonida.

35 En determinados casos, el esteroideo antiinflamatorio es un compuesto nitroesteroideo. Tal como se emplea en la presente memoria, un compuesto "nitro-esteroideo" es un esteroideo que tiene actividad de liberación de NO (los nitroesteroides) e incluyen formas de liberación de NO de prednisolona, flunisolida e hidrocortisona.

40 En determinados casos, el agente antiinflamatorio esteroideo puede ser un agente esteroideo inhalado, que es útil para la administración nasal y/o la absorción a través de los pulmones. Estas formas son agentes eficaces para tratar el asma y la reacción a los alérgenos inhalados. Varias formas de compuestos antiinflamatorios esteroideos formulados como inhalantes incluyen, entre otros, beclometasona, budesonida, dexametasona, flunisolida, triamcinolona acetona y antefármacos observados anteriormente.

45 En determinados casos, el agente antiinflamatorio esteroideo es un estrógeno o un análogo de estrógeno sintético. Diversos estrógenos y análogos de estrógenos que se pueden utilizar incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, estrógeno,  $17\beta$ -estradiol, conjugados de estrógenos, medroxiprogesterona, 2-metoxiestradiol (metabolitos de estrógenos), dietilstilbestrol, reveratrol, fitoestrógenos (p. ej., genesteína) y tamoxifeno.

50 En determinados casos, el compuesto antiinflamatorio esteroideo es vitamina D o su análogo. Varios agentes antiinflamatorios de este grupo incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, 7-deshidrocolesterol, colecalciferol, ergosterol, 1,25-dihidroxivitamina D3 y 22-ene-25-oxa-vitamina D. Otros análogos de vitamina D se describen en las patentes de Estados Unidos núm. 6.924.400; 6.858.595; 6.689.922; y 6.573.256.

#### Agentes antiinflamatorios no esteroideos

55 En determinados casos, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Esta clase de agentes incluye un grupo heterogéneo de compuestos con estructuras variables pero que actúan a través de dianas terapéuticas comunes. Los AINE se clasifican en base a sus estructuras químicas y actividades biológicas. En determinados casos, los AINE útiles con los compuestos de la invención son inhibidores de COX-2 no selectivos, que inhiben la actividad de las isoformas de COX-1 y COX-2. Un cierto inhibidor de COX no selectivo es el ácido salicílico y sus derivados. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina y mesalamina.

En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos es ácidos de indol e indeno acético. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac,

fenclofenac, ácido fencilóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin y zomepirac.

En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos es ácidos heteroaril acético. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, tolmetin, diclofenac y ceterolac.

- 5 En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos es ácido arilpropiónico o derivados de ácido propiónico (profenos). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclóxico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, cetoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiapropiónico y tioprofen.

- 10 En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos es ácido antranílico (fenamatos). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico.

En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos es ácido enólico (p. ej., oxicamas). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, piroxicam y meloxicam, isoxicam, y sudoxicam y tenoxicam.

- 15 En determinados casos, una clase de inhibidores de COX no selectivos es fenilpirazonas. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, fenilbutazona, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona.

En determinados casos, una clase de inhibidores COX no selectivos son los derivados de ácido bifenilcarboxílico. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, diflunisal y flufenisal.

- 20 En determinados casos, los AINE son inhibidores selectivos de COX-2. Tal como se emplea en la presente memoria, un inhibidor selectivo de COX-2 preferiblemente inhibe la actividad de la isozima COX-2 en comparación con la inhibición de la isozima de COX-1. Un inhibidor selectivo de COX-2 puede tener una selectividad (es decir, inhibición de COX-2/COX-1) de aproximadamente 10, de aproximadamente 20, de aproximadamente 50, de aproximadamente 100, de aproximadamente 200, de aproximadamente 500 y de aproximadamente 1000 o más. La selectividad se basa en un ensayo típicamente utilizado para medir la actividad de COX.

- 25 En determinados casos, una clase de inhibidores selectivos de COX-2 consiste en furanonas diarilsustituidas. Un determinado compuesto de esta clase incluye, entre otros, refocoxib, disponible con la marca Vioxx™.

En determinados casos, una clase de inhibidores selectivos de COX-2 consiste en pirazoles diarilo sustituidos. Un determinado compuesto de esta clase incluye, entre otros, celecoxib, disponible con la marca Celebrex™.

En determinados casos, una clase de inhibidores selectivos de COX-2 es ácido indol acético. Un determinado compuesto de esta clase incluye, entre otros, etodolac, disponible con la marca Lodine™.

- 30 En determinados casos, una clase de inhibidores selectivos de COX-2 consiste en sulfonanilidas. Un determinado compuesto de esta clase incluye, entre otros, nimesulida.

Antagonistas de la proteína activadora de lipoxigenasa y 5-lipoxigenasa (FLAP)

En determinados casos, el agente antiinflamatorio no esteroideo que se puede usar con los compuestos de la invención es un antagonista de la proteína activadora de lipoxigenasa o 5-lipoxigenasa (FLAP).

- 35 En determinados casos, se pueden usar diversos antagonistas de lipoxigenasa para aliviar la respuesta inflamatoria mediada por los leucotrienos. Las clases de inhibidores de lipoxigenasa incluyen, entre otros, derivados de N-hidroxiurea, inhibidores de reducción y oxidación y no inhibidores de reducción y oxidación (redox). Ciertos inhibidores derivados de N-hidroxiurea incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, 1-(1-benzotiofen-2-iletíl)-1-hidroxi-urea (leutrol), 1-[4-[5-(4-fluorofenoxi)-2-furil]but-3-in-2-il]-1-hidroxi-urea; 1-[(2R)-4-[5-[(4-fluorofenil)metil]tiofen-2-il]but-3-in-2-il]-1-hidroxi-urea (atreleuton); 3-(1-benzotiofen-2-iletíl)-1-hidroxi-urea. Un determinado inhibidor de redox incluye, a modo de ejemplo y no limitativo, 2-(12-hidroxidodeca-5,10-diynil)-3,5,6-trimetil-ciclohexa-2,5-diene-1,4-diona (docebenona). Un determinado no inhibidor de redox incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, 6-[[3-fluoro-5-(4-metoxioxan-4-il)fenoxi]metil]-1-metil-quinolin-2-ona (es decir, ZD2138).

- 45 En determinados casos, se puede usar un antagonista de FLAP como el agente antiinflamatorio. Los antagonistas de FLAP incluyen, entre otros, derivados de indol y derivados de quinolina. Ciertos derivados de indol con actividad inhibidora de FLAP incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido 3-[3-butilsulfanil-1-[(4-clorofenil)metil]-5-propan-2-il-indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (es decir, MK-866) y ácido 3-[1-[(4-clorofenil)metil]-5-(quinolin-2-ylmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (es decir, MK0591 o quiflapon). Ciertos derivados de quinolina incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido (2R)-2-ciclopentil-2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]acético (es decir, BAY-X1005 y veliflapon).

50 Antihistaminas

En determinados casos, los compuestos de la invención se usan en combinación con antihistaminas, que en general son antagonistas del receptor H1. Ciertos antagonistas del receptor H1 incluyen, entre otros, doxepin, cabinoxamina, clemastina, difenilhidramina, dimenhidrinato, pirlamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromofeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, prometazina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, citirizina, azelastina, levocabastina, loratadina, fexofenadina y diversas sales, hidratos, N-óxidos y sus profármacos.

#### Beta-agonistas

En determinados casos, los compuestos de la invención se usan en combinación con agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico (sinónimo de " $\beta$ -agonistas" o agonistas  $\beta$ -adrenérgicos"), que incluye agonistas  $\beta$ -adrenérgicos no selectivos y agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ -selectivos. En general hay dos tipos de  $\beta$ -agonistas,  $\beta$ -agonistas de acción corta y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos de acción prolongada.

Ciertos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos de acción corta incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, albuterol (salbutamol), isotarina, fenoterol, levalbuterol, metaproterenol (orciprenalina), procaterol, terbutalina y pirbuterol. Ciertos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos de acción prolongada incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, salmeterol xinafoato, formoterol y bitolterol. Ciertos  $\beta$ -agonistas no selectivos incluyen, a modo de ejemplo y no limitativo, isoproterenol y dobutamina.

#### Agentes antimetabolitos y antiinflamatorios

En determinados casos, el agente antiinflamatorio es un antimetabolito que atenúa o inhibe la activación y/o proliferación de células implicadas en la inflamación. Los antimetabolitos pueden tener efectos citostáticos o citotóxicos y, por ende, en general exhiben características inmunosupresoras.

Se pueden usar diversos antimetabolitos antiinflamatorios en combinación con los compuestos de la invención. En determinados casos, el agente antiproliferativo es metotrexato.

En determinados casos, el antimetabolito antiproliferativo incluye un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), en donde la enzima actúa en la vía de rescate para la síntesis de guanosina monofosfato (GMP) de inosina. Los inhibidores de IMPDH útiles como agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, ribavirina, taizofurin, selenazofurin, benzamida adenina dinucleótido y benzamida ribósido.

Otros antimetabolitos incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), leflunomida y malononitriloamidas.

Otro antimetabolito es metotrexato (ametopterin o (ácido 2S)-2-[(4-[[[(2,4-diamino-7,8-dihidropteridin-6-il)metil](metil)amino}fenil]formamido]pentanodioico).

#### Agentes anti-TNF-alfa

Se ha de entender que los agentes antiinflamatorios distintos de aquellos descritos anteriormente se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Estos incluyen diversos agentes dirigidos contra los factores celulares que se cree están implicados en promover la respuesta antiinflamatoria. En determinados casos, el agente antiinflamatorio es un agente que bloquea la acción de TNF $\alpha$ , la principal citocina implicada en los trastornos inflamatorios. En determinados casos, el anti-TNF es un anticuerpo que bloquea la acción de TNF $\alpha$ . Un determinado anticuerpo anti-TNF es infliximab, disponible con la marca Remicade™.

En determinados casos, el agente anti-TNF $\alpha$  es un constructo del receptor que se une a TNF $\alpha$  y previene su interacción con los receptores TNF en las células. Un determinado agente antiinflamatorio basado en el receptor de TNF $\alpha$  es entanercept, disponible con la marca Enbrel™.

#### Estatinas

En determinados casos, los compuestos de la invención se utilizan en combinación con estatinas. Las estatinas son una clase de fármacos que pueden reducir el colesterol y actuar como inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de estatinas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Una determinada estatina es atorvastatina, disponible con la marca Lipitor™. Otra estatina es simvastatina, disponible con la marca Zocor™.

#### Caracterización de propiedades funcionales

Los siguientes son ensayos ilustrativos útiles para caracterizar las actividades de un compuesto de interés.

Tal como se emplea en la presente memoria, un "inhibidor de Syk" o "compuesto inhibidor de cinasa Syk" se refiere a cualquier compuesto que inhibe directamente la actividad de la cinasa Syk propiamente dicha o que inhibe la interacción de Syk con otras dianas celulares necesarias para la correcta función de Syk en el intervalo de  $CI_{50}$  descrito en la presente invención.

Los inhibidores utilizados en la presente memoria incluyen la descripción clásica de inhibidores de enzimas, como inhibidores competitivos, no competitivos y anticompetitivos, y por lo tanto abarcan compuestos que inhiben la actividad de la cinasa Syk, por ejemplo, uniéndose a la cinasa Syk como para inhibir el acceso de un sustrato a un sitio activo, uniéndose a la cinasa Syk como para distorsionar el sitio activo para reducir la unión al sustrato y/o unión a un complejo cinasa Syk-sustrato. Los compuestos que son inhibidores de Syk son en general aquellos que exhiben un  $CI_{50}$  con respecto a la actividad de la cinasa Syk, como la capacidad de la cinasa Syk de fosforilar un sustrato sintético o endógeno, en un ensayo celular *in vitro* o *in vivo*, en el intervalo de aproximadamente 5  $\mu$ M o menos, aproximadamente 1  $\mu$ M o menos, aproximadamente 500 nm o menos, aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos o aproximadamente 1 nM o menos. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos que exhiben un  $CI_{50}$  inferior, tal como en el intervalo de aproximadamente 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso menos, son útiles para los métodos de la presente invención.

#### Ensayos bioquímicos y celulares

Los compuestos pueden ensayarse en diversos estudios bioquímicos y celulares para su efecto inhibitor sobre Syk. La Syk fosforila LAT y PLC- $\gamma$ 1, que producen, entre otras cosas, desgranulación en mastocitos y/o basófilos. La actividad de la Syk también se observa en respuesta a la estimulación de los receptores de las células T. Se ha de entender que cualquiera de estas actividades se puede usar para conformar la actividad de los compuestos inhibidores de Syk. En determinados casos, el ensayo de cinasa Syk es un ensayo de desgranulación basado en la medición de la liberación de gránulos que sigue a la estimulación con anti-IgE. Estos ensayos incluyen, por ejemplo, la medición de triptasa, histamina, leucotrieno LTC4 o liberación de hexosaminidasa.

En determinados casos, la actividad se determina poniendo en contacto la Syk aislada o su fragmento activo con un compuesto inhibidor en presencia de un sustrato de Syk (p. ej., un péptido sintético o una proteína conocida por ser fosforilada por la Syk en una cascada de señalización) y evaluando si la Syk fosforila el sustrato. Alternativamente, el ensayo se puede llevar a cabo con células que expresan una Syk. Las células pueden expresar la Syk de forma endógena o pueden modificarse genéticamente para expresar una Syk recombinante.

Las células pueden opcionalmente también expresar el sustrato de Syk. Las células adecuadas para realizar dichos ensayos de confirmación, además de métodos para modificar genéticamente células adecuadas, serán obvias para aquellos con experiencia en la técnica. El sustrato de Syk adecuado incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, la proteína de la banda humana 3, la proteína cinasa C, tubulina, cortactina y p50/HS1. Otros ejemplos de ensayos celulares y bioquímicos adecuados para confirmar la actividad de los compuestos inhibidores de Syk se describen en Fox et al., 1998, Protein Science, 7:2249, solicitud estadounidense de serie núm. 10/631,029, documento WO 2004/014382 y referencias allí citadas.

Para determinar el efecto de los compuestos inhibidores sobre la proliferación celular se puede usar cualquier número de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, las células proliferativas pueden cultivarse adecuadamente *in vitro* y tratarse con los compuestos de la invención. La capacidad proliferativa en las poblaciones de células se puede determinar usando tinción con tinte (p. ej., tinte de exclusión azul de tripano; 3-4,5-dimetiltiazol-2,5-difeniltetrazolio (MTT); y anexina V), o técnicas de clasificación celular (p. ej., clasificación celular activada por fluorescencia con yoduro de propidio). Los ensayos *in vivo* para proliferación celular se pueden basar en el trasplante de células tumorales en animales experimentales seguido de administración de los compuestos del inhibidor. Estos y otros métodos de evaluar la proliferación celular serán obvios para el experto en la técnica.

#### Aplicaciones en investigación

Ya que los compuestos de la presente invención pueden inhibir la actividad de una Syk, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación. La presente descripción también da a conocer un método para usar un compuesto de la invención o su sal, solvato o estereoisómero como herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que pueden inhibir la actividad de una Syk.

La descripción da a conocer un método para estudiar un sistema o muestra biológica que se sabe contiene Syk, en donde el método implica: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de la invención o su sal, solvato o estereoisómero; y (b) determinar los efectos inhibidores causados por el compuesto en cuestión sobre la muestra biológica.

Se puede emplear cualquier muestra biológica adecuada que tenga Syk en dichos estudios, que se pueden realizar *in vitro* o *in vivo*. Las muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, aunque sin limitarse a ello, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (como de ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y semejantes, en donde los mamíferos son de particular interés.

Cuando se usa como herramienta de investigación, una muestra biológica que contiene Syk habitualmente se pone en contacto con una cantidad inhibitora de la actividad de Syk de un compuesto de la invención. Después de exponer la muestra biológica al compuesto, los efectos de la inhibición de una actividad de Syk se determinan usando procedimientos y equipos convencionales, como los ensayos que se describen en esta memoria. La



exposición abarca poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o administrar el compuesto a un sujeto. La etapa determinante puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar realizar una observación (un análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre la muestra biológica usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión a radioligandos y medir los cambios mediados por el ligando en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad y la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la actividad de una Syk.

A su vez, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto son también útiles en ensayos de detección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de una Syk. De este modo, un compuesto de la invención se puede emplear como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tengan actividad equivalente o superior, si la hubiese. Por ejemplo, los datos de  $CI_{50}$  para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se compara con los datos de  $CI_{50}$  de un compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen una  $CI_{50}$  aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si lo hubiese.

Este aspecto incluye tanto la generación de datos comparativos (usando los ensayos apropiados) como el análisis de datos de pruebas para identificar compuestos de ensayo de interés. Por consiguiente, un compuesto de ensayo puede ser evaluado en un ensayo biológico, con un método que abarca las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proveer el valor de un primer ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proveer el valor de un segundo ensayo; en donde la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o concurrentemente con la etapa (b); y (c) comparar el valor del primer ensayo de la etapa (a) con el valor del segundo ensayo de la etapa (b). Los ensayos que se pueden utilizar para la generación de datos comparativos se describen en este documento, tales como los ensayos de Syk.

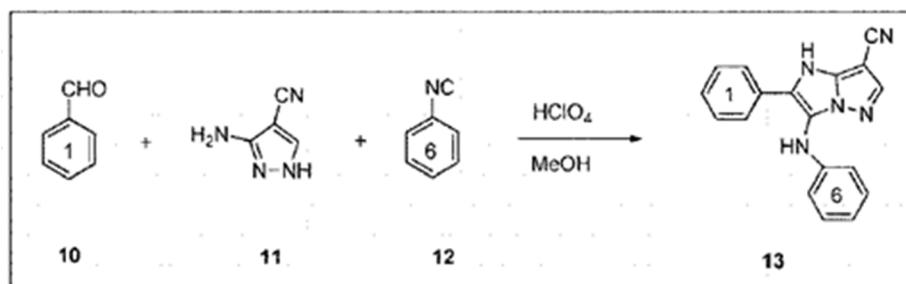
## Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para dar a conocer a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo preparar y usar las realizaciones. Se ha hecho todo lo posible por asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperaturas, etc.) pero se deben contemplar algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados Celsius y la presión es atmosférica o cercana a atmosférica. Se puede usar abreviatura estándar.

### Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente descripción, incluidos los compuestos de los Ejemplos 1-157, se prepararon de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran en los esquemas siguientes. En el Esquema 3, los anillos 1 y 6 pueden ser apropiadamente sustituidos, como se muestra en los ejemplos que siguen.

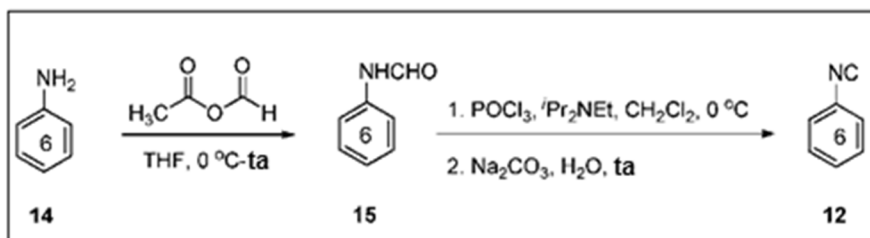
Esquema 3



Se disolvió 3-aminopirazol-4-carbonitrilo 11 (1,0 mmol) en 2 ml de metanol. El aldehído 10 (1,0 mmol) y el isonitrilo 12 (1,0 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. Se añadió luego una disolución 1M de ácido perclórico ( $HClO_4$ ) en metanol (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado (si se formó) se filtró, se lavó con  $MeOH$ ,  $NaHCO_3$  saturado y  $H_2O$ , y se secó para producir el Compuesto 13. Si la mezcla de reacción fue una disolución clara, el disolvente entonces se eliminó al vacío y el residuo se trituró con metanol para dar el Compuesto 13 sólido. De lo contrario, la purificación del residuo por HPLC semi-preparativa proporcionó el producto puro.

El Compuesto 12 se puede preparar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación, y se ilustra en el esquema que sigue. En el Esquema 4, el anillo 6 puede sustituirse adecuadamente, como se muestra en los ejemplos a continuación.

Esquema 4



A una mezcla agitada de formiato de sodio (7,0 g, 103 mmol, 1,2 equiv) en 6 ml de éter etílico se le añadió cloruro de acetilo (6,3 ml, 88,7 mmol, 1,0 equiv) rápidamente (la temperatura se mantuvo a aproximadamente 23-27 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La capa de éter etílico superior se usó directamente para la reacción de formilación. La anilina 14 (33,3 mmol) se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano, luego la disolución de anhídrido fórmico acético en éter etílico se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter etílico para dar el producto bruto 15 que se usó directamente en la etapa siguiente. La formamida 15 y diisopropiletamina (4,0 ml, 22,8 mmol, 2,7 equiv) se disolvieron en 8 ml de cloruro de metileno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente POCl<sub>3</sub> (0,87 ml, 9,3 mmol, 1,1 equiv) y se siguió agitando a 0 °C durante 90 min. Se añadió una disolución de carbonato de sodio (1,7 g, 16,0 mmol, 1,9 equiv) en 8 ml de agua a temperatura ambiente a una velocidad como para que la temperatura se mantuviera a aproximadamente 25-35 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos. Se añadieron agua y cloruro de metileno, y la capa orgánica se separó y se lavó con agua. El disolvente se eliminó y el residuo se trituró con éter etílico y hexano (~1:3) para dar el isonitrilo 12 que es lo suficientemente puro para usar.

Ejemplo 1: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,93 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 430,91 (M+H), 428,96 (M-H).

Ejemplo 2: N-(4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,03 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 7,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 6H), 2,03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 417,35 (M+H).

Ejemplo 3: N-(4-(3-(3-(Trifluorometil)fenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,05 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 425,36 (M+H).

Ejemplo 4: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,26 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 3,59 (d, 6H), 3,40 (s, 3H) ppm; MS (ES) 429,26 (M+H).

Ejemplo 5: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,21 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 399,34 (M+H).

Ejemplo 6: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,30 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 5,97 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 399,32 (M+H).

Ejemplo 7: 3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,94 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H) ppm; MS (ES) 439,20 (M).

Ejemplo 8: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 6H) ppm; MS (ES) 452,35 (M+H).

5 Ejemplo 9: 3-(3-Cianofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,92 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,57 (s, 2H) ppm; MS (ES) 396,30 (M+H).

10 Ejemplo 10: 3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,92 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm; MS (ES) 429,30 (M+H).

Ejemplo 11: 3-(2,4,4-Trimetilpentan-2-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,22 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,63 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,99 (s, 9H) ppm; MS (ES) 425,53 (M).

Ejemplo 12: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,03 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (ES) 410,31 (M).

20 Ejemplo 13: 4-(7-Ciano-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,75 (s, 3H) ppm; MS (ES) 429,31 (M+H).

Ejemplo 14: 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,27 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 420,39 (M+H).

Ejemplo 15: 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,96 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,62 (s, 3H) ppm; MS (ES) 401,12 (M+H).

Ejemplo 16: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-6-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,93 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 445,37 (M+H).

Ejemplo 17: 3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (ES) 314,17 (M+H).

40 Ejemplo 18: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,02 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 504,24 (M+H).

Ejemplo 19: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)benzamida

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,64 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,04 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (ES) 418,30 (M+H).

Ejemplo 20: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,67 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,63 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436,21 (M+H).

Ejemplo 21: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-metoxibenzamida

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,63(s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 448,62 (M+H).

Ejemplo 22: 3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,71 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (ES) 458,24 (M).

Ejemplo 23: 3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,48 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 468,25 (M).

Ejemplo 24: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,30 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H) ppm; MS (ES) 429,29 (M+H).

Ejemplo 25: 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,33 (s a, 4H) ppm; MS (ES) 475,35 (M+H).

Ejemplo 26: 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,30 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,52 (s, 3H) ppm; MS (ES) 429,37 (M+H).

Ejemplo 27: 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,30 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 4,5 Hz, 4H) ppm; MS (ES) 424,37 (M+H).

Ejemplo 28: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 3H) ppm; MS (ES) 450,38 (M+H).

Ejemplo 29: 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,15 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,55 (s, 6H), 3,51 (s, 3H) ppm; MS (ES) 480,41 (M+H).

Ejemplo 30: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,68 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 447,25 (M+H).

35 Ejemplo 31: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,97 (s a, 1H), 9,66 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428,22 (M+H).

Ejemplo 32: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,67 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,93 (s, 3H) ppm; MS (ES) 417,20 (M+H).

Ejemplo 33: N-(3-(7-Ciano-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,67 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 403,22 (M+H).

Ejemplo 34: N-(4-(7-Ciano-3-(3-acetamidofenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,05 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (quart, J = 9,0, 8,7, 5,1 Hz, 4H), 6,98 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 414,31 (M+H).

Ejemplo 35: 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,14 (s a, 1H), 10,88 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,55 (s a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,35 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H) ppm; MS (ES) 415,24 (M+H).

Ejemplo 36: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

- 15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,20 (7, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 3,58 (d, 6H) ppm; MS (ES) 396,20 (M+H).

Ejemplo 37: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,60 (d, 6H) ppm; MS (ES) 396,37 (M+H).

Ejemplo 38: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

- 20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,61 (d, 6H) ppm; MS (ES) 418,23 (M+H).

Ejemplo 39: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,75 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 486,43 (M+H).

- 25 Ejemplo 40: 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,11 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,65 (m, 7H), 2,70 (s, 2H) ppm; MS (ES) 459,45 (M+H).

Ejemplo 41: 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

- 30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,05 (s, 3H), 6,71 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 5,14 (t, 1H), 3,78 (d, 6H), 3,65 (d, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,70 (t, 1H) ppm; MS (ES) 478,47(M+H).

Ejemplo 42: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,91 (s, 3H), 6,85 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,68 (m, 15H) ppm; MS (ES) 492,33 (M+H).

- 35 Ejemplo 43: 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,94 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (s a, 4H), 2,90 (s a, 4H) ppm; MS (ES) 456,28 (M+H).

- 40 Ejemplo 44: 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,32 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 369,27 (M+H).

- 45 Ejemplo 45: 3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H) ppm; MS (ES) 449,19 (M).

Ejemplo 46: 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,11 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,80-6,70 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H) ppm; MS (ES) 434,33 (M+H).

Ejemplo 47: N-(3-(7-Ciano-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,32 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,29-6,27 (m, 1H), 1,93 (s, 3H) ppm; MS (ES) 396,31 (M+H).

10 Ejemplo 48: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,14 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 4H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (s, 3H) ppm; MS (ES) 438,23 (M+H).

Ejemplo 49: 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,12 (dt, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 448,26 (M+H).

Ejemplo 50: 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,96 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,06 (dt, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 4H) ppm; MS (ES) 429,29 (M+H).

Ejemplo 51: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,98 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,91 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 404,25 (M+H).

Ejemplo 52: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 408,28 (M+H).

30 Ejemplo 53: 2-Bromo-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,56 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17(s, 1H), 3,83 (d, 6H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435,83 (M+H).

Ejemplo 54: N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,44 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 5H), 4,80 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 447,94 (M+H).

Ejemplo 55: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-bencil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,68 (d,1H), 6,28 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (s, 3H) ppm; MS (ES) 373,99 (M+H).

Ejemplo 56: 2-(3,4-Diclorofenil)-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 499,87 (M+).

Ejemplo 57: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,09 (s a, 1H), 8,06 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 414,23 (M+H).

45 Ejemplo 58: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 454,24 (M+H).

Ejemplo 59: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,95 (dt, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 408,23 (M+H).

Ejemplo 60: 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,31 (s a, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,09 (m, 4H) ppm; MS (ES) 397,33 (M+H).

Ejemplo 61: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,62 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 1,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 447,36 (M+H).

15 Ejemplo 62: N-(4-(7-Ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,31 (s a, 1H), 11,25 (s a, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 426,29 (M+H).

Ejemplo 63: N-(4-(7-Ciano-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,62 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,22 (s, 4H), 1,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 415,22 (M-H), 413,12 (M+H).

Ejemplo 64: 3-(3,4-Difluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,70 (m, 2H); MS (ES) 426,3 (M+H).

25 Ejemplo 65: 4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzilcarbamato de terc-butilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,64 (s, 9H), 1,35 (s, 9H); MS (ES) 519,5 (M+H).

Ejemplo 66: 3-(4-(Aminometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,32 (m, 4H); MS (ES) 419,5 (M+H).

Ejemplo 67: 3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (d, 9H) ppm; MS (ES) 447,87 (M+H).

35 Ejemplo 68: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 1,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428,38 (M+H).

Ejemplo 69: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm; MS (ES) 417,27 (M+H).

Ejemplo 70: 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (ES) 434,25 (M+H).

Ejemplo 71: 4-(7-Ciano-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,35 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 434,31 (M+H).

Ejemplo 72: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)acetamida

5 No se obtuvo <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz). No hay remanentes de la muestra. MS (ES) 461,0 (M+H).

Ejemplo 73: 4-((7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,00 (m, 3H); MS (ES) 511,0 (M+H).

10 Ejemplo 74: 3-((Piperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,36 (m, 2H); MS (ES) 411,3 (M+H).

Ejemplo 75: 3-(3-Fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,40 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,00-3,22 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,65-2,10 (m, 8H); MS (ES) 560,1 (M+H).

Ejemplo 76: 2-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,09 (m, 2H); MS (ES) 476,4 (M+H).

Ejemplo 77: 3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,51 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 418,30 (M+H).

Ejemplo 78: 3-(2-(3-Cloro-4,5-dimetoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,63 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 6H) ppm; MS (ES) 452,25 (M+H).

Ejemplo 79: 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,99 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,55 (s, 6H), 3,52 (s, 3H), 3,14 (t, J = 4,8 Hz, 4H) ppm; MS (ES) 475,33 (M+H), 473,17 (M-H).

Ejemplo 80: 3-(4-Bromofenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,32 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,13 (t, J = 4,8 Hz, 4H) ppm; MS (ES) 464,97 (M+H).

35 Ejemplo 81: 4-(3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (s a, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,52 (s, 3H) ppm; MS (ES) 433,22 (M+H), 431,15 (M-H).

Ejemplo 82: 3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,94 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,81 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 419,95 (M+H).

Ejemplo 83: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)nicotinamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,55 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,63 (s, 3H); MS (ES) 524,2 (M+H).

45 Ejemplo 84: 3-(2-(4-((Metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,52 (s a, 1H), 8,03 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 476,23 (M+H), 474,13 (M-H).

5 Ejemplo 85: 3-(2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-((metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,10 (cuartuplete, *J* = 5,1 Hz, , 4H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 476,22 (M+H), 474,13 (M-H).

10 Ejemplo 86: Ácido 2-(5-(7-ciano-3-(3-(metoxicarbonil)fenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acético

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,36 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; MS (ES) 462,32 (M+H).

Ejemplo 87: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H); MS (ES) 438,3 (M+H).

Ejemplo 88: 6-(4-Clorofenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) ppm; MS (ES) 378,92 (M+).

Ejemplo 89: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3,4-dimetoxibenzamida

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,71 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,63 (s, 9H); MS (ES) 583,5 (M+H).

Ejemplo 90: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (d, 4H), 6,60 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,30 (m, 2H); MS (ES) 567,4 (M+H).

Ejemplo 91: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(piperidin-1-il)propanamida

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,39 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,54 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,60-2,00 (m, 8H), 1,61 (m, 4H), 1,46 (m, 2H); MS (ES) 558,4 (M+H).

Ejemplo 92: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-4-cianobenzamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,11 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,55 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,64 (s, 9H); MS (ES) 548,3 (M+H).

Ejemplo 93: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,24 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,67-1,81 (m, 4H); MS (ES) 544,5 (M+H).

Ejemplo 94: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1H-indazol-3-carboxamida

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 13,49 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,54 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,61 (s, 3H); MS (ES) 563,4 (M+H).

Ejemplo 95: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1,6-dihidro-6-oxopiridina-3-carboxamida

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,40 (s, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,63 (m, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,65 (s, 9H); MS (ES) 540,5 (M+H).

Ejemplo 96: 3-((1-Nicotinoylpiperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) 8,53 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,14 (m, 2H); MS (ES) 516,3 (M+H).

Ejemplo 97: 4-(3-(2,3-Dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (s a, 1H), 6,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 3,9 Hz, 4H) ppm; MS (ES) 400,95 (M).

Ejemplo 98: 4-(3-(4-Bromofenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,52 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s a, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H) ppm; MS (ES) 421,10 (M).

Ejemplo 99: 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,01 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 478,25 (M+H).

15 Ejemplo 100: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436,31 (M+H).

Ejemplo 101: 2-(4-(2-Hidroxi-etoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 6H) ppm; MS (ES) 450,24 (M+H), 448,14 (M-H).

Ejemplo 102: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 6H) ppm; MS (ES) 408,23 (M+H).

Ejemplo 103: 4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,05 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 403,42 (M+H).

30 Ejemplo 104: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,97 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,13 (m, 4H) ppm; MS (ES) 445,34 (M+H).

Ejemplo 105: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,02 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,60 (s, 6H), 3,02 (m, 4H) ppm; MS (ES) 445,43 (M+H).

Ejemplo 106: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,70-1,46 (m, 8H) ppm; MS (ES) 474,36 (M+H).

Ejemplo 107: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,98 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,92 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,88 (quint, *J* = 7,8 Hz, 2H) ppm; MS (ES) 487,32 (M+H).

Ejemplo 108: 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,27 (d, ), 3,51 (t, *J* = 1,5 Hz, 3H) ppm; MS (ES) 464,29 (M+H).

5 Ejemplo 109: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (ES) 419,26 (M+H).

Ejemplo 110: 3-(3-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,74 (s ancho, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,65 (s, 9H); MS (ES) 474,2 (M+H).

Ejemplo 111: 3-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,63 (m, 3H); MS (ES) 454,3 (M+H).

Ejemplo 112: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-hidroxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,59 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,19 (cuartuplete, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376,30 (M+H).

Ejemplo 113: 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenoxi)acetato de metilo

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 448,33 (M+H).

Ejemplo 114: N-(3-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)methanesulfonamida

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,85 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 6H), 2,90 (s, 3H) ppm; MS (ES) 453,27 (M+H).

Ejemplo 115: 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,49-1,71 (m, 8H); MS (ES) 504,4 (M+H).

30 Ejemplo 116: 2-(4-(2-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,70 (m, 8H) ppm; MS (ES) 437,96 (M+H).

Ejemplo 117: 4-(3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,78 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,68 (s, 3H) ppm; MS (ES) 391,25 (M+H).

Ejemplo 118: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,44(d, 2H), 3,69 (d, 6H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 424,22 (M+H).

40 Ejemplo 119: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,14(s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,71-1,45 (m, 8H) ppm; MS (ES) 462,29 (M+H).

Ejemplo 120: 3-(4-Fluoro-3-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS (ES) 422,3 (M+H).

Ejemplo 121: 3-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (ES) 422 (M+H).

5 Ejemplo 122: 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,67 (d, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,27 (s, 3H) ppm; MS (ES) 452,28 (M+H).

Ejemplo 123: 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,60 (m, 4H), 2,42 (t, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,68 (m, 4H) ppm; MS (ES) 466,30 (M+H).

Ejemplo 124: 2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,98 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,61 (s, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 2,66 (m, 2H) ppm; MS (ES) 489,38 (M+H).

Ejemplo 125: 2-(5-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (ES) 463,30 (M+H).

Ejemplo 126: 3-(3-Isopropoxi-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,13 (d, 6H); MS (ES) 477 (M+H).

Ejemplo 127: 3-(3-Fluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,66 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,65 (s, 3H); MS (ES) 438,0 (M+H).

Ejemplo 128: 3-(4-(Ciclopentiloxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 8H); MS (ES) 504,3 (M+H).

30 Ejemplo 129: 3-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 6H); MS (ES) 533 (M+H).

35 Ejemplo 130: 3-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,65 (s, 3H); MS (ES) 476,3 (M+H).

Ejemplo 131: 3-(4-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,66 (d, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H); MS (ES) 474,3 (M+H)

Ejemplo 132: 3-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H); MS (ES) 454,2 (M+H).

Ejemplo 133: 3-(4-Fluoro-3-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,15 (d, 6H); MS (ES) 466,3 (M+H).

Ejemplo 134: 3-(3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,36 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 1,87 (m, 4H); MS (ES) 477,3 (M+H).

Ejemplo 135: 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,01 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (s a, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 6H) ppm; MS (ES) 463,13 (M+H), 461,12 (M-H).

10 Ejemplo 136: 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,19 (s, 6H) ppm; MS (ES) 418,31 (M+H).

Ejemplo 137: 3-(3,4-Dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,36 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (ES) 461,30 (M+H).

Ejemplo 138: 2-(5-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 451,27 (M+H).

20 Ejemplo 139: 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (ES) 451,21 (M+H).

Ejemplo 140: 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)-N-ciclopropilacetamida

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,01 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 6H), 2,68-2,60 (m, 1H), 0,61 (cuartuplete, J = 5,1 Hz, 2H), 0,46-0,42 (m, 2H) ppm; MS (ES) 503,14 (M+H), 501,19 (M-H).

Ejemplo 141: 3-(3-Cloro-4-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,19 (d, 6H); MS (ES) 482,2 (M+H).

Ejemplo 142: 3-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,66 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 6H); MS (ES) 450,2 (M+H).

35 Ejemplo 143: 3-(3,5-Difluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,32 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H); MS (ES) 456,2 (M+H).

Ejemplo 144: 3-(3-Etoxi-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 3,89 (c, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,22 (t, 3H); MS (ES) 452,3 (M+H).

Ejemplo 145: 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 1,50-1,73 (m, 8H); MS (ES) 492,3 (M+H).

Ejemplo 146: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)nicotinamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,64 (s, 1H), 9,16 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,61 (s, 9H); MS (ES) 524,2 (M+H).

Ejemplo 147: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)picolinamida

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,63 (s, 1H), 9,16 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,61 (s, 9H); MS (ES) 524,2 (M+H).

Ejemplo 148: N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)isonicotinamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,61 (s, 9H); MS (ES) 524,2 (M+H).

10 Ejemplo 149: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)picolinamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,64 (s, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,53 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,62 (s, 9H); MS (ES) 524,2 (M+H).

Ejemplo 150: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)isonicotinamida

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,20 (m, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,63 (s, 9H); MS (ES) 524,3 (M+H).

Ejemplo 151: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-cianopiridina-3-carboxamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,27 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,64 (s, 9H); MS (ES) 549,2 (M+H).

20 Ejemplo 152: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-2-metilpiridina-3-carboxamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,67 (s, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); MS (ES) 538,2 (M+H).

25 Ejemplo 153: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-2-metoxipiridina-3-carboxamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,33 (m, 2H) 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 9H); MS (ES) 554,3 (M+H).

30 Ejemplo 154: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-metilpiridina-3-carboxamida

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,64 (s, 9H), 2,54 (s, 3H); MS (ES) 538,3 (M+H).

Ejemplo 155: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-4-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,66 (s, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,66 (m, 1H) 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (s, 3H); MS (ES) 592,3 (M+H).

Ejemplo 156: N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencil)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,65 (s, 1H), 9,26 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (s, 3H); MS (ES) 592,3 (M+H).

Ejemplo 157: 3-(3-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6, 300 MHz) 12,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,44 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (ES) 454,2 (M+H).

Ejemplo 158: Ensayo de liberación de triptasa de los compuestos ilustrativos

45 Se ensayó la inhibición de la activación de mastocitos inducida por reticulación de FcγR de los compuestos, midiendo la actividad de la triptasa liberada tras la desgranulación, de la siguiente manera:

Se cultivaron mastocitos humanos y se diferenciaron de la célula progenitora CD38-negativa como se describe en la publicación de patente estadounidense núm. 2005-234049. Para ejemplos, se prepararon 65 µl de diversas concentraciones del compuesto a ensayar en MT (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM, glucosa 5,6 mM, Hepes 20 mM (pH 7,4). Se añadió 0,1% albúmina de suero bovino. (Sigma A4503)) que contenía 2% MeOH y 1% DMSO, o tampón control para duplicar las placas con fondo V de 96 pocillos. Células CHMC sedimentadas y resuspendidas (en MT tibio) (65 µl) se añadieron a cada placa de 96 pocillos y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Se añadieron 25 µl de 6x IgG antihumanas anti-IgG de conejo, purificadas por afinidad (Betil Laboratories Cat Núm. A80-105A3) concentración final 1 µg/ml, a cada pocillo de ensayo. Se añadió MT (25 µl) a los pocillos control. Después de 60 minutos de incubación a 37°C, las células y los sedimentos celulares se sedimentaron por centrifugación a 1000 rpm durante 10 min y se midieron los niveles de triptasa y leucotrieno C<sub>4</sub>.

Para medir los niveles de triptasa, se transfirieron 25 µl de sobrenadante de cada pocillo a una nueva placa con fondo negro de 96 pocillos, a la cual se le añadieron 100 µl de disolución de sustrato de triptasa nueva [(Z-Ata-Lys-Arg-AMC2TFA; Enzyme Systems Products. #AMC-246)] 1:2000 en tampón de ensayo de triptasa [Hepes 0,1 M (pH 7,5), 10% v/v Glicerol, Heparina 10 µM (Sigma H-4898) 0,01% NaN<sub>3</sub>]. Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la densidad óptica de las placas se mide a 355 nm/460 nm en una lectora de placas espectrofotométrica. La Tabla 2 expone los valores CI<sub>50</sub>.

Los niveles de leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) se cuantificaron usando un kit ELISA en muestras de sobrenadante apropiadamente diluidas siguiendo las instrucciones del proveedor (Cayman Chemical Co., Cat núm. 520211).

Se evaluó la inhibición de liberación y/o síntesis de mediadores de lípidos midiendo la liberación de la inhibición de liberación de LTC<sub>4</sub>, y la inhibición de liberación y/o síntesis de citocinas se vigiló cuantificando TNF α, IL-8, GM-CSF, IL-10 e IL-13. La producción de citocinas (TNF α, IL-8, GM-CSF, IL-10, IL-13) se midió 6-8 horas después de la reticulación de IgG. Los niveles de leucotrieno y citocina se cuantificaron usando los siguientes kits ELISA comerciales: LTC<sub>4</sub> (Cayman Chemical #520211), TNFα (Biosource #KHC3011), GM-CSF (Biosource #KHC0901), IL-10 (Biosource #KHC0122) e IL-13 (Biosource #KHC0132).

Se exponen en la Tabla 2 los datos del ensayo para determinados compuestos. Para los datos de LD Triptasa en la Tabla 2, "A" indica un valor CI<sub>50</sub> en el ensayo indicado de menos de 10 µM; "B" es 11-100 µM; "C" es 101-5000 µM; y "D" es más de 5000 µM. Los espacios en blanco indican que no se determinó el valor CI<sub>50</sub>.

Ejemplo 159: Ensayo de cinasa Syk basado en ELISA de compuestos ilustrativos

Se ensayó la capacidad de los compuestos de inhibir la fosforilación catalizada de cinasa Syk de un sustrato de péptido en un ensayo con cinasa Syk aislada.

Se efectuó un ensayo en placas Costar blancas de 96 pocillos (Fisher Scientific, Cat núm. 07-200-591) recubiertas durante la noche con 0,01 mg/ml Neutravidina (Pierce, 100 µl/pocillo) a 4° C. Las placas de 96 pocillos pre-recubiertas con neutravidina se bloquearon con 2% BSA en tampón PBST durante por lo menos 1 hora antes de empezar el ensayo a temperatura ambiente. La disolución stock del compuesto diluida en serie que contenía un compuesto de la invención se preparó por separado en disolución de DMSO comenzando por 300 µM y se añadieron 2 µl de este compuesto diluido (concentración final de 3% DMSO) directamente a la placa de ensayo recubierta con neutravidina que contenía 55,5 µl/pocillo de tampón de reacción de cinasa compuesto por HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM, 0,01% Tween 20 pre-mezclado con ATP y sustrato de cinasa (péptido HS1). La reacción se inició añadiendo 2,5 µl/pocillo de cinasa Syk (Millipore, Cat Núm. 14-314) dando un volumen de reacción final de 60 µl y luego se dejó continuar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones de reacción de la enzima final fueron HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM, 0,01% Tween 20, 0,25 ng Syk, 2 µM ATP, 2 µM sustrato de péptido (Biotin-EQEDEPEGDYEEVLE-CONH<sub>2</sub>, SynPep Corporation). Después de completar la reacción, la placa de ensayo se lavó tres veces con PBST y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con 100 µl/pocillo de disolución de anticuerpo de detección de fosfopéptido preparada mezclando 1-1000 anticuerpo monoclonal anti-pTyr de ratón (Cell Signal Technology, Cat núm. 9411) y 1-1000 IgG antirratón conjugado a HRP de cabra diluido (Jackson Immunoresearch, Cat. núm. 115-035-003). Antes de revelar la placa con sustrato pico quimioluminiscente supersignal ELISA (Pierce), la placa se lavó tres veces nuevamente con PBST y se leyó en una lectora de microplacas SpectraMax M5 (Molecular Devices).

Para los datos de ELISA de la inhibición de cinasa Syk en la Tabla 2, "E" indica un valor CI<sub>50</sub> en el ensayo indicado de menos de 0,5 µM; "F" es 0,51-2,99 µM; "G" es 3-25 µM; y "H" es más de 25 µM. Los espacios en blanco indican que no se determinó el valor CI<sub>50</sub>.

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
1	D	F

ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
2	A	F
3	B	F
4	A	F
5	A	F
6	A	F
7	B	F
8	A	G
9	--	G
10	B	F
11	--	H
12	--	H
13	B	G
14	A	F
15	B	F
16	--	H
17	--	G
18	--	G
19	--	G
20	--	G
21	--	H
22	--	F
23	A	F
24	A	F
25	A	F
26	--	G



ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
27	--	F
28	A	E
29	--	G
30	A	F
31	--	F
32	A	F
33	A	F
34	--	G
35	--	G
36	--	G
37	--	F
38	D	F
39	--	G
40	--	G
41	--	H
42	--	H
43	B	G
44	A	G
45	C	F
46	--	G
47	A	F
48	A	F
49	A	F
50	D	F
51	A	F

ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
52	D	G
53	--	H
54	--	H
55	--	G
56	--	G
57	--	G
58	--	F
59	--	F
60	--	G
61	--	F
62	--	G
63	--	G
64	A	F
65	--	F
66	--	G
67	--	F
68	--	G
69	--	F
70	--	F
71	--	F
72	A	F
73	--	G
74	--	G
75	--	F
76	--	G

ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
77	--	F
78	--	G
79	--	G
80	--	F
81	--	G
82	--	G
83	B	E
84	--	F
85	A	E
86	--	F
87	A	E
88	--	F
89	A	F
90	--	F
91	--	F
92	B	F
93	D	F
94	--	F
95	D	F
96	--	G
97	B	F
98	C	F
99	A	F
100	A	E
101	A	F

ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
102	A	F
103	B	E
104	A	F
105	B	F
106	A	E
107	A	F
108	A	E
109	B	F
110	--	F
111	A	E
112	A	F
113	A	F
114	A	F
115	--	F
116	A	E
117	D	F
118	A	E
119	A	F
120	A	F
121	--	F
122	A	F
123	--	F
124	A	F
125	A	F
126	B	E

ES 2 632 220 T3

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
127	A	E
128	--	F
129	--	F
130	--	F
131	--	F
132	A	F
133	A	F
134	--	F
135	A	E
136	A	F
137	A	E
138	A	F
139	A	E
140	A	E
141	A	F
142	A	E
143	A	E
144	A	F
145	A	F
146	B	F
147	A	E
148	C	E
149	A	F
150	B	F
151	D	F

	Tabla 2	
Compuesto	Triptasa LD	ELISA-Syk
152	D	E
153	A	E
154	B	F
155	A	F
156	A	F
157	B	E

#### Ejemplo 160: Ensayo de Syk cinasa por polarización de fluorescencia

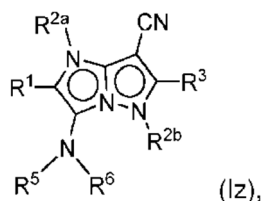
Se ensaya la capacidad de los compuestos de inhibir la fosforilación catalizada por cinasa Syk de un sustrato de péptido en un ensayo de polarización de fluorescencia bioquímica con cinasa Syk aislada.

- 5 La disolución stock del compuesto (10 mM) que contenía el compuesto de la invención se diluye en serie en DMSO comenzando por 2,5 mM y luego se diluye hasta la concentración deseada de 50  $\mu$ M (5X) para dar una concentración de DMSO al 2% en el tampón de cinasa (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, MnCl<sub>2</sub> 2mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml gammaglobulina bovina acetilada). El ensayo se lleva a cabo en una placa negra de 96 pocillos (Molecular Devices, Cat núm. 42-000-0117) transfiriendo el compuesto en 2% DMSO (0,4% DMSO final) premezclado con ATP/sustrato (péptido TK2) en tampón de cinasa a temperatura ambiente. Se añade la cinasa Syk (Millipore, Cat núm. 14-314) en un volumen de reacción final de 20  $\mu$ l, y la reacción se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones de reacción de la enzima final son HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, MnCl<sub>2</sub> 2mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml gammaglobulina bovina acetilada (Invitrogen, Cat núm. P2255). 25 ng Syk. 2,5  $\mu$ M ATP. 5  $\mu$ M sustrato de péptido (Biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDf-CONH<sub>2</sub>, Anaspec, Cat núm. 60329-1). La reacción cesa por adición de 20  $\mu$ l de mezcla de inactivación de PTK que contiene EDTA (10 mM final)/anticuerpo anti-fosfotirosina (1X final)/marcador de fosfopéptido fluorescente (0,5X final) diluido en tampón de dilución FP para cesar la reacción para un volumen total de 40  $\mu$ l según las instrucciones del fabricante (Invitrogen Corporation) La placa se incuba en la oscuridad durante otros 30 minutos a temperatura ambiente y después se lee en una lectora de placas de polarización fluorescente Polarion (Tecan). Los datos se convierten a la cantidad de fosfopéptido presente usando una curva de calibración generada por competición con el competidor de fosfopéptido provisto en el kit de ensayo de tirosina cinasa. Verde (Invitrogen, Cat núm. P2837).

- Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a sus realizaciones específicas, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios y que pueden sustituirse los equivalentes. Asimismo, se pueden efectuar muchas modificaciones para adaptar a una situación, material, composición de material proceso o una o más etapas de un proceso en particular.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula Iz:



en donde

5  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

10  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

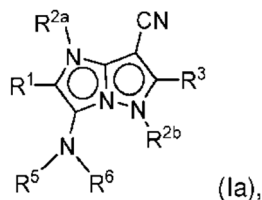
$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

15  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



en donde

25  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo; y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

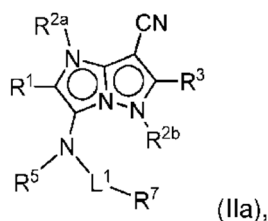
30  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

35  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, aralquilo y heteroaralquilo;

o una de sus sales o estereoisómeros.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IIa:



en donde

5  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

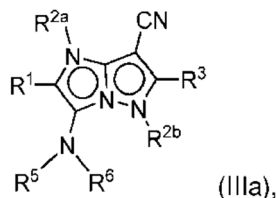
$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

$L^1$  es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-C(O)-$  o  $-C(O)-(CH_2)_n-$ ;

$n$  es un entero entre uno y cinco; y

15  $R^7$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; o una de sus sales o estereoisómeros.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IIIa:



en donde

20  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

25  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

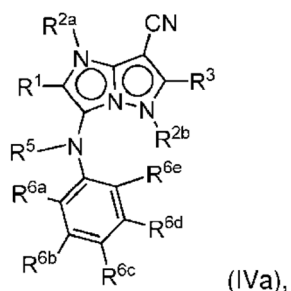
$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido; y

30  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido; o una de sus sales o estereoisómeros.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IVa:





en donde

5  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

15  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>2-10</sub> alquilo, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, ciano, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

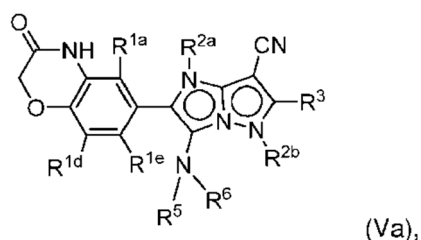
20  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

30  $R^{6b}$  y  $R^{6d}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, monoalquilo sustituido, dialquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarboniloxi, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclitoxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

35 en donde cualquiera de dos de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula Va:



en donde

5  $R^{1a}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

10 en donde  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

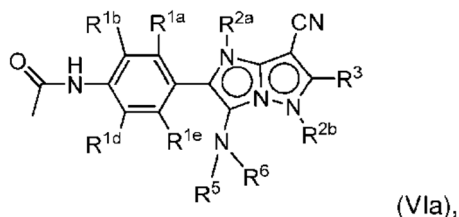
15  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

20  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula VIa:



25 en donde

30  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

35 en donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros; o

en donde  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

40  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

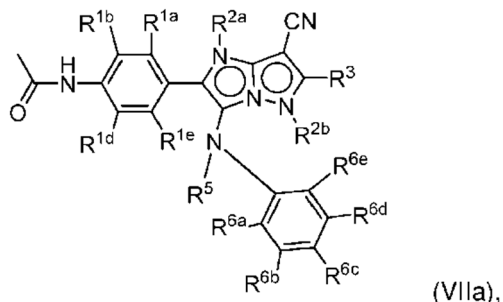
$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

45  $R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R<sup>6</sup> se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

5 la fórmula VIIa:



en donde

10 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

15 en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros; o

20 en donde R<sup>1d</sup> y R<sup>1e</sup> se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

25 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

30 R<sup>6a</sup> y R<sup>6e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>2-10</sub> alquilo, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

35 R<sup>6c</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

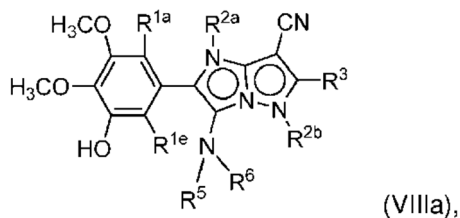
40 R<sup>6b</sup> y R<sup>6d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

5 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula VIIIa:



10 en donde

R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

15 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

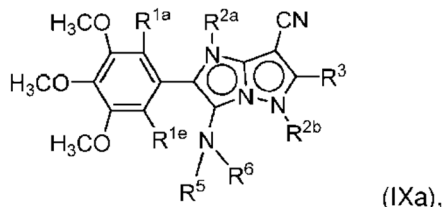
20 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

25 R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IXa:



30 en donde

R<sup>1a</sup> y R<sup>1e</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

35

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

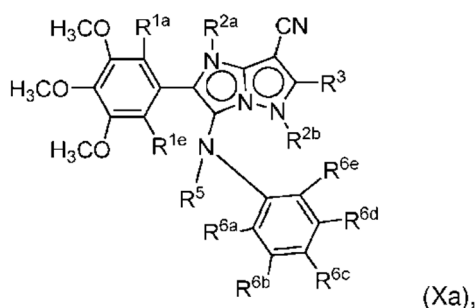
5  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

10  $R^6$  se selecciona entre heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula Xa:



en donde

15  $R^{1a}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, tioalcoxilo, tioalcoxilo sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

20  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

25  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

30  $R^{6a}$  y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>2-10</sub> alquilo, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

35  $R^{6c}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo;

40  $R^{6b}$  y  $R^{6d}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, C<sub>2-10</sub> alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tior, alquiltio sustituido,

45

arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

- 5 en donde cualquiera de dos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6e</sup> próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre

- 10 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
N-(4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
N-(4-(3-(3-(Trifluorometil)fenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;  
3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3-Cianofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 20 3-(2,4,4-Trimetilpentan-2-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;  
4-(7-Ciano-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;  
3-(3-Metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3-Metoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-7-il)-6-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida;  
N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)benzamida;
- 30 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;  
N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-metoxibenzamida;  
3-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- N-(3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- N-(3-(7-Ciano-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 5 N-(4-(7-Ciano-3-(3-acetamidofenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)acetamida;
- 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenetilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;
- 3-(4-Morfolinofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(3-Metoxifenilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Bromofenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Metoxibencilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(3-(7-Ciano-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 2-Bromo-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida;
- N-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-bencil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(3,4-Diclorofenil)-N-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)acetamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 35 N-(4-(7-Ciano-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 3-(3,4-Difluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(7-ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)bencilcarbammato de terc-butilo;

- 3-(4-(Aminometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)fenil)acetamida;
- 5 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(7-Ciano-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)acetamida;
- 4-((7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-((Piperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo; 3-(3-Fluoro-4-(4-  
 10 (pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;
- 3-(7-Ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 3-(2-(3-Cloro-4,5-dimetoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 15 3-(4-Bromofenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(3,4,5-Trimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-Amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)nicotinamida;
- 3-(2-(4-((Metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)benzoato de metilo;
- 20 3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-((metoxicarbonil)metoxi)-3-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- Ácido 2-(5-(7-Ciano-3-(3-(metoxicarbonil)fenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acético;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 6-(4-Clorofenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3,4-dimetoxibenzamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-3-(piperidin-1-il)propanamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-4-cianobenzamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 30 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1 H-indazol-3-carboxamida;
- N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-1,6-dihidro-6-oxopiridina-3-carboxamida;
- 3-((1-Nicotinoil)piperidin-4-il)metilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 35 4-(3-(4-Bromofenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Hidroxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

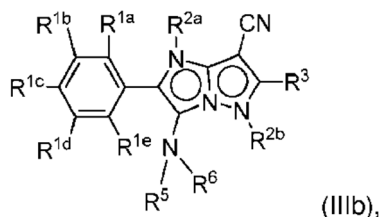


- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-morfolinofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 5 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 10 3-(3-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Cloro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(3-idroxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenoxi)acetato de metilo;
- N-(3-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)fenil)metanosulfonamida;
- 15 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Hidroxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 4-(3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-7-ciano-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)benzamida;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-idroxi-4,5-dimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-metoxifenilamino)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 20 3-(4-Fluoro-3-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(2-Metoxietoxi)-3-metoxifenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetato de metilo;
- 2-(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 25 2-(5-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 3-(3-Isopropoxi-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Fluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(Ciclopentiloxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 30 3-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-(Trifluorometoxi)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Cloro-3-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(4-Fluoro-3-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 35 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;
- 3-(3,4-Dimetoxifenilamino)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;
- 3-(3,4-Dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;

- 2-(5-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;  
 2-(4-(7-Ciano-3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)acetamida;  
 2-(4-(7-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)-2-metoxifenoxi)-N-ciclopropilacetamida;  
 3-(3-Cloro-4-isopropoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 5 3-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3,5-Difluoro-4-metoxifenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-Etoxi-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 3-(3-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)nicotinamida;  
 10 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)picolinamida;  
 N-(3-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)isonicotinamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)picolinamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)isonicotinamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-6-cianopiridina-3-carboxamida;  
 15 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-2-metilpiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-2-metoxipiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-6-metilpiridina-3-carboxamida;  
 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-4-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida;  
 20 N-(4-(7-Ciano-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)encil)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida; y  
 3-(3-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonitrilo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula IIIb:



en donde

- $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarboniloxi, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

- en donde cualquiera de dos de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

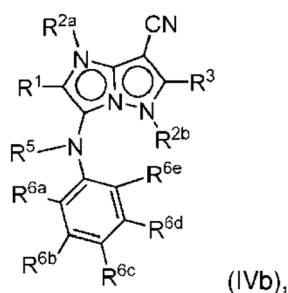
5  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

10  $R^6$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula IVb:



en donde

15  $R^1$  se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

20  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

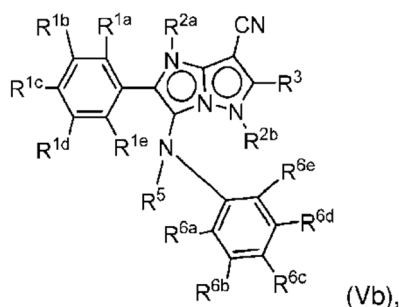
$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

25  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ , y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterocíclicotio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterocíclicooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 6-10 miembros;

35 o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula Vb:



en donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ , y  $R^{1e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$  próximos uno al otro se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclitio, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

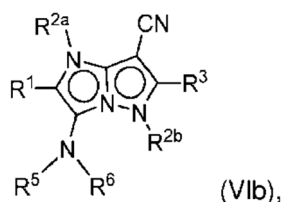
$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ , y  $R^{6e}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, aminoacilo, oxiacilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, carboxilo, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -NH-SO-alquilo, -NH-SO-arilo, -NH-SO-heteroarilo, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-arilo y -NH-SO<sub>2</sub>-heteroarilo; o

en donde cualquiera de dos de  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  y  $R^{6e}$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde el anillo es un anillo de 4-10 miembros;

o una de sus sales o estereoisómeros.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula VIb:



en donde

$R^1$  se selecciona entre heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclitio, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ ;

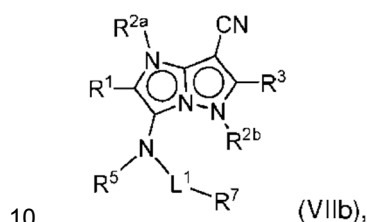
R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

- 5 R<sup>6</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquileo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

o una de sus sales o estereoisómeros; o

la fórmula VIIb:



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquileo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, acilamino y aciloxi;

- 15 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo y heteroaralquilo, y en donde está presente o bien R<sup>2a</sup> o R<sup>2b</sup>;

- 20 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, acilo, acilamino, aminoacilo, aciloxi, oxiacilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-; y

R<sup>7</sup> se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 25 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para uso en el tratamiento de un ser humano o animal.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde el tratamiento es el tratamiento de

una afección o enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno proliferativo de las células o un trastorno óseo degenerativo;

- 30 reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, EPOC, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos de los tejidos y trastornos gastrointestinales;

35 artrosis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de los intestinos idiopática, síndrome del intestino irritable, colon irritable, bajo grado de cicatrización, esclerodermia, aumento de fibrosis, queloides, cicatrices postquirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión, infarto post-miocardio y complejo o síndrome del sicca;

- 40 asma, EPOC, inflamación pulmonar, enfermedades granulomatosas crónicas, tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, bronquitis crónica, esclerodermia, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria orbital, enfermedad trombótica y respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos del medio ambiente tales como hiedra venenosa, polen, picaduras de insectos y determinados alimentos, incluidas dermatitis atópica y dermatitis de contacto;

tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa;

- 5 lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampolloso; y

artritis reumatoidea.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 11 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de

- 10 afección o enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, un trastorno proliferativo celular o un trastorno óseo degenerativo;

reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, EPOC, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos de los tejidos y trastornos gastrointestinales;

- 15 artrosis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de los intestinos idiopática, síndrome de intestino irritable, colon irritable, bajo grado de cicatrización, esclerodermia, aumento de fibrosis, queloides, cicatrices postquirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperfusión, infarto post-miocardio y complejo o síndrome del sicca;

- 20 asma, EPOC, inflamación pulmonar, enfermedades granulomatosas crónicas, tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, bronquitis crónica, esclerodermia, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria orbital, enfermedad trombótica y respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos del medio ambiente tales como hiedra venenosa, polen, picaduras de insectos y determinados alimentos, incluidas dermatitis atópica y dermatitis de contacto;

- 25 tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa;

- 30 lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampolloso; y

artritis reumatoidea.